Tratamiento nutricional

de los errores innatos del metabolismo

M. Ruiz Pons
F. Sánchez-Valverde Visus
J. Dalmau Serra

VISIT…

Tratamiento nutricional

de los errores innatos del metabolismo

M. Ruiz Pons
F. Sánchez-Valverde Visus
J. Dalmau Serra

Es un servicio editorial de SHS

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito de los autores.

© 2004 M. Ruiz Pons, F. Sánchez-Valverde Visus, J. Dalmau Serra y SHS España, S.L.

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 84-8473-272-X
Depósito Legal: M-25766-2004

Autores

MÓNICA RUIZ PONS

Unidad de Nutrición Pediátrica y Metabolismo. Departamento de Pediatría. Hospital Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

FÉLIX SÁNCHEZ-VALVERDE VISUS

Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Departamento de Pediatría Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

JAIME DALMAU SERRA

Unidad de Nutrición Pediátrica y Metabolopatías. Hospital Infantil de la Fe. Valencia.

Prólogo

Es para mí motivo de orgullo y satisfacción prologar el libro: Tratamiento Nutricional de los Errores Innatos del Metabolismo, de los Drs. Mónica Ruiz Pons, Félix Sánchez-Valverde y Jaime Dalmau Serra.

El binomio nutrición y enfermedades metabólicas puede ser conceptualmente abordado de diversas maneras: 1) partiendo de la nutrición: modificaciones de los distintos principios inmediatos para adecuarlos a determinadas situaciones generadas por un trastorno metabólico; 2) efectuando comparaciones entre la nutrición del niño normal y estableciendo las diferencias con los niños afectos de errores innatos del metabolismo y 3) partiendo de los principales grupos de enfermedades metabólicas y de su fisiopatología, a fin de establecer el tratamiento nutricional más oportuno. Este último camino, sin duda el más prolijo y complejo, resulta también el de mayor utilidad para los pediatras generales y es el elegido por los autores. Nadie mejor que ellos para hacerlo puesto que son expertos en las dos facetas del binomio: su excelente formación en nutrición unida a su amplia experiencia en el manejo de enfermedades metabólicas les capacita especialmente para este cometido.

Después de la introducción, el libro aporta un capítulo de generalidades que prepara adecuadamente al lector para la mejor comprensión de los temas de nutrición y errores innatos propiamente dichos, subdivididos según afecten a las vías metabólicas de cada uno de los tres principios inmediatos (carbohidratos, grasa y proteínas/aminoácidos) o a ciclos específicos. Para finalizar, el libro ofrece un apéndice con tablas de indudable utilidad.

Tanto los expertos en enfermedades metabólicas como los pediatras generales estamos de enhorabuena al contar con una herramienta más para el manejo de esta compleja patología. Expreso en nombre de todos un profundo agradecimiento a los autores.

Pablo Sanjurjo Crespo
Catedrático de Pediatria

Sumario

1. Introducción 1
2. Aspectos generales 5
3. EIM de los carbohidratos 33
4. EIM de las grasas 55
5. EIM de los aminoácidos y proteínas 63
6. EIM de los ciclos específicos 117
7. Conclusión 131
8. Apéndices 133
9. Indice alfabético 141

1 Introducción

Piense en metabólico. Cuando un niño tiene un cuadro clínico que no termina de encajar, piense en metabólico. Ésta es una realidad cada vez más frecuente en la práctica pediátrica. Este pequeño libro que ponemos a disposición de los pediatras trata de dar respuesta a lo metabólico desde el punto de vista del manejo nutricional básico de los errores innatos del metabolismo (EIM).

En los últimos años se están describiendo cada vez más EIM o enfermedades congénitas del metabolismo. Diversas enfermedades que antes sólo eramos capaces de diagnosticar por sus características sindrómicas o histopatológicas, las vamos diagnosticando de forma bioquímica, detectando los errores enzimáticos implicados y, en muchas ocasiones, los metabolitos tóxicos que se producen o la falta de metabolitos posteriores al defecto enzimático y que pueden ser necesarios para el correcto funcionamiento del organismo humano. Por otra parte cada vez somos más capaces de llegar al diagnóstico genético de muchos de estos EIM, dado que se trata en muchos casos de alteraciones monogénicas.

Muchas de estas enfermedades están relacionadas con el metabolismo de los principios inmediatos o de sus productos derivados. El organismo del niño, que está en fase de crecimiento, es extremadamente sensible a estas alteraciones en la disponibilidad de principios inmediatos; además, algunos de los productos finales «indeseables» de la alteración metabólica van a afectar con mucha frecuencia a uno o varios órganos vitales (cerebro, hígado,riñón, corazón, etc.). Por todas estas razones, la *terapia nutricional* de este tipo de enfermedades es fundamental y su objetivo va a ser preservar el adecuado crecimiento del niño evitando los desajustes metabólicos propios de su enfermedad.

En toda enfermedad existe una coordinación y conjunción de varios profesionales, en este caso de profesionales de Pediatría. Este proceso de diagnóstico y tratamiento es muy importante en los EIM, y con una constante retroalimentación. Es necesario que haya un planteamiento de sospecha diagnóstica que se dará en el primer nivel (Atención Primaria, Urgencias de Pediatría, Neonatología), y posteriormente un largo proceso de diagnóstico, tratamiento y seguimiento que se dará en las Unidades de Metabolismo. Es aquí donde el seguimiento nutricional y dietético de estos pacientes es vital y deben ser controlados en las Unidades de Nutrición de los Hospitales. Por último, el círculo se cierra, y es necesario que estos pacientes y su situación sea conocida en el primer nivel que es de donde partieron, ya que son pacientes con constantes descompensaciones y necesitados de un seguimiento específico muy cercano por parte de todos los profesionales relacionados con su salud.

Este manual está centrado en aquellos EIM en los cuales la intervención y el soporte nutricional puede ser más efectivo, y en este sentido sólo se exponen aquellos EIM más frecuentes desde dicho punto de vista. De forma práctica, y para centrar las enfermedades, se realiza una introducción esquemática de los aspectos bioquímicos y clínicos, y por otra parte se comentan algunos otros tratamientos propios de cada enfermedad junto con la terapia nutricional.

Para un conocimiento más completo de los EIM referimos al lector a otros libros de reciente aparición en la literatura nacional e internacional que tratan de forma mucho más extensa estas enfermedades bajo el prisma de su conocimiento actual, y que vienen referenciados al final.

El objetivo de este manual es acercar el mundo de los EIM a todos los pediatras, sobre todo desde el punto de vista nutricional. Es nuestra intención, además que, este acercamiento a lo metabólico sea un aterrizaje suave y sosegado, teniendo en cuenta las dificultades propias del terreno. Todos sabemos que hay un principio elemental y es que para diagnosticar una enfermedad hay que pensar en ella. Ese pensamiento se debe acompañar en el momento actual de que, incluso, es posible su tratamiento

nutricional. Los avances de la tecnología en el diseño de fórmulas infantiles han hecho posible que en el momento actual los nutricionistas dispongamos de un arsenal de productos dietéticos especiales que hace posible la nutrición de muchos de estos pacientes.

No podemos terminar sin hacer una mención especial a laboratorios SHS por su ayuda en la realización de este manual, y por su constante apoyo en el manejo nutricional de estos pacientes que son, en último término, por, desde y para quién hemos realizado esta humilde colaboración a su salud.

2 Aspectos generales

2.1. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un conjunto de enfermedades causadas por una mutación genética que tiene como efecto la producción de una proteína anómala, que conlleva la alteración del funcionamiento fisiológico de la célula. Dependiendo de cuál sea la función alterada, puede producirse un acúmulo del sustrato no metabolizado, o la aparición de sustancias producidas al metabolizarse dicho sustrato por vías alternativas, o fenómenos derivados por la menor formación o falta del producto final. Los efectos fisiopatológicos del acúmulo de sustancias no metabolizadas dependen del grado de acúmulo y de su posible toxicidad; la utilización de vías metabólicas inusuales o alternativas puede producir nuevas sustancias potencialmente tóxicas; las consecuencias derivadas de la deficiencia de determinados productos dependen del grado de su esencialidad. Las manifestaciones clínicas de estas proteínas alteradas van a ser muy variadas y aparecen fundamentalmente en las épocas precoces de la vida, aunque también pueden manifestarse en épocas más tardías[1, 2].

A este tipo de enfermedades se les conoce también por enfermedades metabólicas hereditarias o errores congénitos del metabolismo. El concepto de «error innato del metabolismo» lo estableció a principios del siglo XX Garrod describiendo la cistinuria, alcaptonuria, pentosuria y albinismo[3]. Posteriormente, el conocimiento de este tipo de enfermedades ha ido aumentando progresivamente y así como en el primer libro de Garrod se describieron 4 trastornos, en 1983 Stanbury et al describían 200, y Scriver et al en 1995 describen 459. En el momento actual hay más de 700 trastornos definidos[3-5]. Este avance tan rápido en el número de EIM que se van identificando es debido a la posibilidad actual de diagnóstico genético. Todos los seres humanos son portadores de algún gen defectuoso, pero esto no va ligado obligatoria-

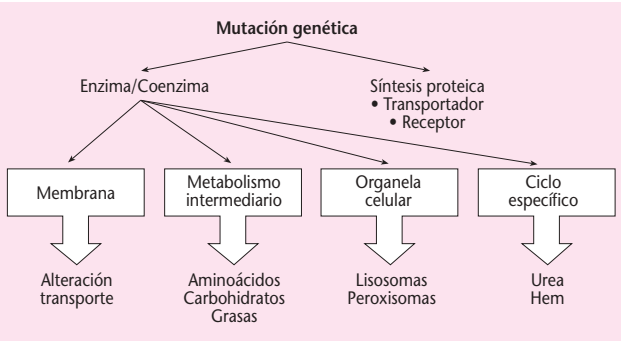

Figura 2.1. Mecanismo etiológico en los EIM (Modificado de Sanjurjo P y cols.[2]).

mente a la aparición de una sintomatología o enfermedad, ya que el individuo tiene dos copias de cada gen, una de origen materno y otra paterno, y por lo general la otra copia del gen es sano. La mayoría de los EIM son monogénicos, es decir, afectan a un único gen. A través del estudio de casos familiares es posible detectar la mutación genética que presentan todos los miembros de una familia afectos de un EIM y localizar el gen alterado. Las mutaciones que afectan a un solo gen son múltiples y suelen ir ligadas al tipo e intensidad de las manifestaciones clínicas del EIM[6].

Esta mutación genética se traduce en la producción de una proteína anómala (enzima o coenzima) y, por tanto, de una alteración en su función. En resumen, si la fisiología es el control minucioso del funcionamiento de la célula y el organismo, una enfermedad metabólica es el «caos fisiológico» (Fig. 2.1).

Por otra parte, los avances recientes en biología molecular hacen posible el diagnóstico genético de muchos EIM, que antes sólo podían ser diagnosticados por la clínica y su cortejo de síntomas y signos.

A pesar de que cada uno de los EIM tiene muy baja incidencia, la incidencia acumulada para el conjunto de todos ellos es de 1/500 recién nacidos vivos. Además, el pronóstico de estas enfermedades está mejorando claramente en los últimos años debido a la posibilidad de diagnosticarlas más precozmente y de que dis-

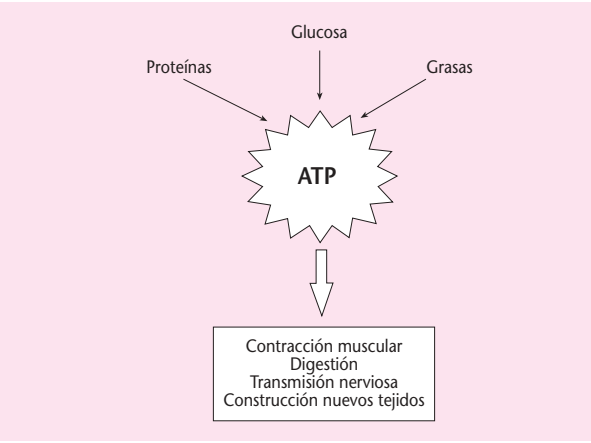

Figura 2.2. El ATP es la moneda energética de todas las formas de trabajo biológico.

ponemos de productos dietéticos muy específicos para cada enfermedad.

El ser humano tiene que utilizar la energía química almacenada en las moléculas de glucosa, grasas y proteínas de los alimentos para poder realizar cualquier tipo de trabajo. La cadena de reacciones químicas que se producen a nivel celular cuando los principios inmediatos contenidos en los alimentos son ofrecidos a la célula se denomina *metabolismo intermediario.* Además, en la edad pediátrica parte de esta energía es anabolizada para el crecimiento. Las células no utilizan directamente la energía de la glucosa, las grasas y las proteínas sino que lo hacen a través de diversos metabolitos intermediarios entre los que el más importante es el ATP (adenosintrifosfato)[5]. La energía potencial acumulada en este compuesto es utilizada luego en todas las formas de trabajo del hombre: contracción muscular, construcción y reparación de tejidos, digestión, circulación, transmisión nerviosa, secreción de glándulas etc. (Fig. 2.2).

En la figura 2.3 se puede observar una visión conjunta y resumida de las diversas vías metabólicas de las proteínas, carbohidratos y grasas, y su incorporación al ciclo de Krebs para la pro-

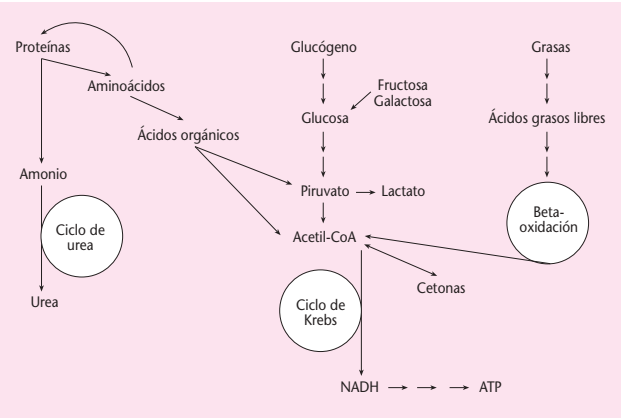

Figura 2.3. Visión conjunta de las vías metabólicas y de la incorporación al ciclo de Krebs de proteínas, carbohidratos y grasas.

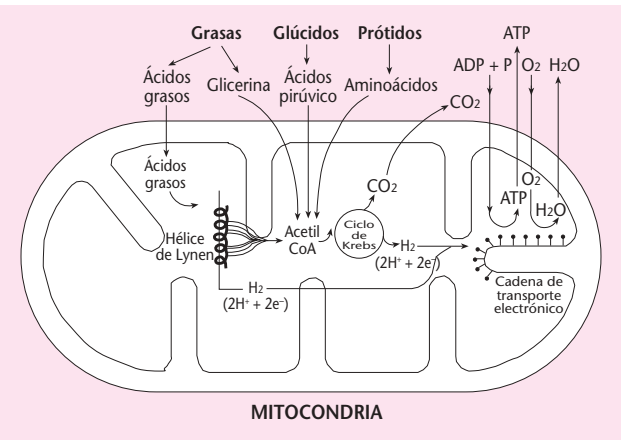

Figura 2.4. Visión de conjunto del catabolismo de los glúcidos, lípidos y prótidos a nivel mitocondrial.

ducción de ATP. Dichas reacciones del metabolismo intermediario tienen lugar en la mitocondria (Fig. 2.4).

Dentro de las posibilidades terapéuticas actuales para los EIM, y en espera de un posible enfoque etiológico (terapia génica), el

tratamiento dietético constituye el pilar más importante en el manejo global de estos trastornos[7-9]. Tal como se ha dicho, en los EIM se produce un aumento en la concentración del sustrato no metabolizado, una disminución de la formación del metabolito final, y/o una activación de vías metabólicas alternativas que pueden dar lugar a metabolitos tóxicos[5, 9]. Por ello, cuando se aborda el tratamiento de estas enfermedades las opciones son:

1. El exceso de sustrato o derivación del mismo a metabolitos tóxicos obliga a limitar o suprimir un nutriente, dependiendo de si éste es esencial o no.
2. La disminución de la formación del metabolito final supone en otras ocasiones que sea necesario administrar dicho producto en cantidad suficiente para mantener su función fisiológica.
3. Cuando la alteración de la función de una reacción enzimática se debe a la deficiencia de un coenzima, la actitud terapéutica es suministrarlo si ello es posible.

En general, la dieta va a sufrir: a) modificaciones cuantitativas, es decir, se alterará la proporción de los tres principios inmediatos que contribuyen a la ración energética diaria, y/o b) modificaciones cualitativas, al restringir ciertos nutrientes específicos que el sujeto no puede metabolizar, o bien, c) suplementar mediante coenzimas específicos (vitaminas del grupo B, vitamina C, coenzima Q, etc.) u otras sustancias cuyo aporte puede resultar beneficioso, pues aunque su síntesis primaria no se encuentre específicamente afectada, es necesario aportarlas debido a su alto consumo por utilización acelerada. Además, en muchas de estas enfermedades es fundamental cuantificar la ingesta de proteínas y/o aminoácidos.

2.2. CLASIFICACIÓN

Los EIM se pueden clasificar teniendo en cuenta diversos aspectos. Entre éstos tenemos la edad de debut[10], el cuadro general de presentación[5], el sistema orgánico más afectado, o a través de los llamados síntomas guía[2, 11]. Estas clasificaciones tienen en cuenta, sobre todo, aspectos clínicos para orientar y facilitar el diagnóstico de los EIM. En nuestra opinión, y teniendo en cuenta la

TABLA 2.1. Clasificación de los EIM

Grupo de enfermedad	Enfermedades específicas
EIM de los hidratos de carbono	• Glucogenosis • Acidemias lácticas • EIM de la galactosa • EIM de la fructosa
EIM de las grasas	• Alteraciones de la beta-oxidación y del sistema carnitina • Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO)
EIM de los aminoácidos y de las proteínas	• Hiperfenilalaninemia o fenilcetonuria • Tirosinemia • Hiperglicinemia no cetósica • Homocistinuria • Enfermedad de la orina de jarabe de arce • Acidemia metil-malónica y propiónica • Aciduria glutárica tipo I • Acidemia isovalérica
EIM defectos de ciclos específicos	• Enfermedades del ciclo de la urea • Trastornos del metabolismo de las purinas • Porfirias • Defectos en la biosíntesis del colesterol • Defectos en la biosíntesis de ácidos biliares • Enfermedades mitocondriales o defectos OXPHOS
EIM de moléculas complejas (enfermedades lisosomales y peroxisomales)	• Mucopolisacaridosis • Oligosacaridosis y mucolipidosis • Enfermedad de Krabbe • Leucodistrofia metacromática • Gaucher • Defectos congénitos de la glicosilación
Defectos de transporte	• Síndrome de Fanconi • Lisinuria con intolerancia a las proteínas • Fibrosis quística de páncreas • Malabsorción congénita de carbohidratos • Hemocromatosis
Otras enfermedades metabólicas hereditarias	• Déficit de alfa-1-antitripsina • Enfermedades hereditarias de los neurotransmisores • Drepanocitosis • Osteogénesis imperfecta

dificultad que presenta organizar de forma asequible más de 700 enfermedades, la clasificación más sencilla y gráfica de los EIM es la que tiene en cuenta los principios inmediatos, sistema enzimático o vía metabólica afectada. La clasificación presentada en la tabla 2.1 no pretende ser exhaustiva, pero en ella están presentes las principales enfermedades y grupos de enfermedades incluidos en los EIM.

Este tipo de clasificación ayuda a entender la sintomatología de las enfermedades desde el punto de vista fisiopatológico y permite un enfoque global tanto de la clínica como del tratamiento nutricional.

2.3 FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA GENERAL DE LOS EIM

En general, en los EIM los síntomas y signos que van a presentar las diversas entidades clínicas están en íntima relación con los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad de que se trata. Dependiendo del tipo de EIM y de los órganos afectados tendremos una determinada clínica. Desde el punto de vista fisiopatológico y según la función afectada, los EIM se pueden clasificar, de una manera práctica, en tres grupos principales (Tabla 2.2)[11].

Grupo I: incluye enfermedades en las que se altera la síntesis o catabolismo de moléculas complejas. Los síntomas son permanentes, progresivos, independientes de procesos intercurrentes y no relacionados con la ingesta de alimentos. Estas enfermedades han sido definidas clásicamente como enfermedades de depósito o tesaurismosis. Este tipo de enfermedades son de desarrollo insidioso y pueden afectar a cualquier órgano o función del niño aunque implican con más frecuencia al hígado y bazo, produciendo hepatoesplenomegalia progresiva por el acúmulo de sustancias; al sistema nervioso central, ocasionando retraso mental, convulsiones, etc.; al músculo tanto esquelético como cardíaco produciendo hipotonía y /o miocardiopatía y por último al riñón, por lo que puede cursar con fallo renal o tubulopatía. No tienen formas agudas neonatales, aunque en ocasiones la alteración metabólica hace que los pacientes en el momento del nacimiento pre-

TABLA 2.2. Grupos fisiopatológicos

	Mecanismo	Clínica	Analítica específica	Tratamiento dietético	Enfermedades
Grupo I	Alteración de la síntesis de moléculas complejas Depósito de la células complejas	Permanente Progresiva	No	No (Algunas enfermedades peroxisomales se tratan con ácido graso docosohexanoico) SLO con colesterol	Lisosomales Peroxisomales Enfermedades de transporte y procesamiento intracelular
Grupo II	Intoxicación aguda y progresiva	Afectación neurológica Fallo hepático Fallo de crecimiento Cardiomiopatía	Sí Acidosis Cetosis ↑ Amonio Hipoglucemia	Sí	AMINOACIDOPATÍAS Fenilcetonuria Jarabe de arce Homocistinuria Tirosinemia ACIDURIAS Propiónica Metil-malónica CICLO DE LA UREA INTOLERANCIA A AZÚCARES Galactosemia Fructosemia
Grupo III	Deficiencia en la producción o en la utilización de energía	Hipotonía Miopatía Fallo de medro Fallo hepático Síndrome de Muerte súbita del lactante	Sí Hipoglucemia Ácido láctico Amonio Alteración perfil hepático	Sí	Glucogenosis Defectos de la gluconeogénesis Acidemias lácticas congénitas Trastornos de la beta-oxidación Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial

senten estigmas propios de la enfermedad a través de un síndrome polimalformativo como es el caso del síndrome de Smith-Lemli-Opitz. La mayoría de ellas no van a tener tratamiento dietético aunque en algunas ya se ha comenzado la dietoterapia. En las enfermedades peroxisomales (síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia) se está dando tratamiento con ácido docosohexanoico (DHA)[12] y en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, colesterol a grandes dosis[13].

Grupo II: en este grupo se integran los trastornos que provocan una intoxicación aguda y progresiva. Desde el punto de vista de edad de debut y de comienzo de la clínica tienen tres for-

mas: una precoz o neonatal, una intermedia o de lactante y, por último, una forma tardía que puede aparecer en la infancia tardía e incluso en la edad adulta. En este grupo predomina la afectación neurológica, seguida de hígado y músculo, y tanto la intensidad del cuadro clínico como la edad de debut van a depender de la mutación genética y del porcentaje de actividad enzimática residual.

Grupo III: este grupo comprende los EIM con síntomas debidos, en gran parte, a una deficiencia en la producción o en la utilización de la energía. La clínica es compatible con un fallo multiorgánico general, con afectación de hígado, hipotonía, fallo de medro y miopatía. Clínicamente suelen aparecer cuando se dan una serie de factores desencadenantes: vómitos, fiebre, ayuno prolongado, baja ingesta, etc. que hacen entrar al paciente en una necesidad de utilizar vías metabólicas alternativas, las cuales no están optimizadas. Es característico que los niños presentan varias crisis acompañando a dichos factores desencadenantes.

Desde el punto de vista dietético, las enfermedades del Grupo II y III son susceptibles de intervención dietética y nutricional, como veremos posteriormente.

2.4. SISTEMÁTICA DIAGNÓSTICA DE LOS EIM

Los EIM están infradiagnosticados y es importante que el pediatra tenga una sospecha inicial para desencadenar todo el proceso diagnóstico[14]. Es necesario que el clínico piense que un niño puede tener una enfermedad metabólica y que lo envíe a una unidad específica para iniciar los estudios pertinentes.

Ante la sospecha de un EIM existen una serie de *análisis básicos* que vienen expresados en la tabla 2.3, los cuales proporcionan una orientación inicial de qué tipo genérico de EIM es más probable.

Dada la inespecificidad de los síntomas descritos en los EIM, comunes a los de otras enfermedades, si éstos persisten se debe realizar un estudio bioquímico basal que puede realizarse en cualquier hospital, y que debe hacerse también en las formas neonatales. Dicho estudio consiste en la determinación de pH, gaso-

TABLA 2.3. Protocolo bioquímico inicial

Orina	Olor
	Color
	Cuerpos cetónicos (Combur test)
	pH (Combur test)
	Sustancias reductoras (Clinitest)
	Cetoácidos (DNPH)
	Sulfitos (Sulfitest Merck)
	Reacción de Brandt
Sangre	Hemograma
	Electrólitos, anión GAP
	Gasometría
	Glucosa, calcio
	Ácido úrico
	Pruebas hepáticas (transaminasas, fosfatasas alcalinas, bilirrubina, albúmina)
	Pruebas de coagulación
	Amonio
	Acido láctico, pirúvico
	3-hidroxibutirato, acetoacetato

metría, glucemia, amonio, ácido láctico y cuerpos cetónicos. La combinación de síntomas junto a las alteraciones analíticas más destacadas orientan la sospecha de EIM. Así, por ejemplo, la existencia de un coma metabólico, con hiperamonemia y glucemia normal sugieren un trastorno del ciclo de la urea; un cuadro clínico de afectación multisistémica con hipotonía, acidosis metabólica, no acetonemia, ácido láctico elevado y glucemia muy baja sugiere alteración de la β-oxidación de ácidos grasos. Existen distintos algoritmos que pueden ayudar al diagnóstico, uno de los cuales se presenta en la figura 2.5. Hay que recordar que los algoritmos tienen sus limitaciones, por lo que su seguimiento debe hacerse con cautela. En cualquier caso permiten confirmar la sospecha inicial de EIM, en cuyo caso debe remitirse al paciente a un centro de referencia para completar el estudio e inicio del tratamiento.

Posteriormente se debe solicitar *estudios específicos* (Tabla 2.4) que permiten con más exactitud el diagnóstico concreto de los diversos EIM.

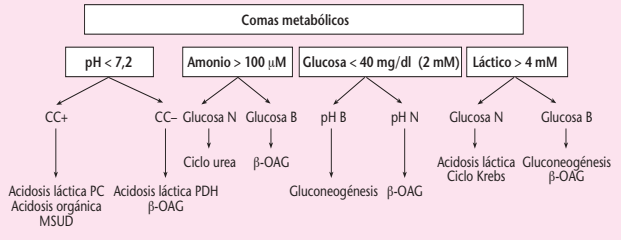

Figura 2.5. Diagnóstico diferencial de los comas metabólicos. A: alto; B: bajo; N: normal; CC: cuerpos cetónicos; PC: piruvato carboxilasa; PDH: piruvato deshidrogenasa; β-OAG: alteración de β-oxidación ácidos grasos; MSUD: enfermedad de orina de jarabe de arce.

TABLA 2.4. Diagnóstico bioquímico específico

Orina	Aminoácidos Carnitina, acilcarnitinas Acido orótico (sospecha de alteración del ciclo de la urea) Mono-disacáridos (sospecha de galactosemia o intolerancia hereditaria a la fructosa) Oligosacáridos (sospecha glucogenosis/enfermedad lisosomal) Ácidos orgánicos Succinilacetona (sospecha de tirosinemia tipo I)
Plasma	Aminoácidos Carnitina total y libre, acilcarnitinas Disialotransferrina (sospecha de síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos) Ácidos orgánicos
LCR	Aminoácidos Láctico, pirúvico (L/P)
Otros	Pruebas de sobrecarga Pruebas de esfuerzo Test de ayuno Biopsia de piel (fibroblastos) Biopsia muscular, hepática

Si el paciente está grave debe tomarse muestras de líquidos biológicos y almacenarse a –20˚C. El manejo de estas muestras debe hacerlo un bioquímico experto. El estudio completo debe valorar:

a. Sangre. Hemograma, electrólitos, anión Gap, glucosa, pH y gasometría, factores de coagulación, transaminasas, amonio, ácidos láctico y pirúvicos, así como β-hidroxibutírico y cetoacético como representantes del estado de oxi-reducción citoplasmático y mitocondrial, respectivamente. Según el resultado de estos análisis se proseguirá el estudio con la muestra de sangre conservada con la determinación de: aminoácidos (AA), carnitina, acilcarnitinas, succinilacetona (sospecha de tirosinemia), ácidos orgánicos (sospecha de acidemias), ácidos grasos libres (sospecha de alteración de la β-oxidación de ácidos grasos), etc.
b. Orina. Características generales (olor, color), cuerpos cetónicos, pH, sustancias reductoras (clinitest), cetoácidos, test de Brand para AA sulfurados, electrólitos. Posteriormente se podrá estudiar ácido orótico (sospecha de trastorno del ciclo de la urea), ácidos orgánicos (sospecha de acidemias/acidemias orgánicas), oligosacáridos (sospecha de enfermedad lisosomal), etc.
c. Líquido cefalorraquídeo. AA, amonio, ácidos láctico y pirúvico.
d. Dependiendo de los síntomas iniciales y de la urgencia del caso se debe hacer ECG, ecografía cardíaca, EEG, resonancia magnética o tomografías, etc.

En cualquier caso hay que insistir en la importancia de disponer de orina congelada a –20˚C, plasma en tubo heparinizado y conservado a –20˚C, sangre en papel de filtro y, si es posible, 10-15 ml de sangre total para estudios moleculares, 1 ml de líquido cefalorraquídeo y poder realizar biopsia de piel para cultivo de fibroblastos. Todas estas pruebas permitirán el diagnóstico específico de cada EIM, que no se puede hacer en los primeros momentos en los que lo primordial es el tratamiento del paciente.

Actualmente, y con la espectrometría de tándem de masas, se puede analizar en pocas horas las acilcarnitinas y los aminoácidos en plasma, en muestras de sangre seca, permitiéndonos diagnosticar de manera rápida los defectos de la oxidación de ácidos grasos, las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos y ácidos orgánicos, y algunos errores del ciclo de la urea. Los dos últimos grupos de enfermedades también pueden reconocerse por

el perfil típico de aminoácidos en plasma. El análisis de ácidos orgánicos en orina puede identificar los metabolitos anormales que son diagnósticos de las acidopatías orgánicas y de los defectos de la beta oxidación. Los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos (acetoacetato, 3-hidroxibutirato) son especialmente importantes si no se dispone del perfil de acilcarnitinas por espectrometría de tándem de masas. Para evitar retrasos, estas investigaciones deben solicitarse en paralelo, y los resultados deben estar disponibles en 24 horas. Según el cuadro clínico y los resultados de las investigaciones básicas, se realizarán otros estudios como insulinemia, homocisteína, etc.

Por último, mediante estudios bioquímicos específicos se puede detectar las alteraciones enzimáticas, y a través de la *biología molecular* se practican los estudios genéticos y se detectan las mutaciones genéticas que terminarán de etiquetar la enfermedad metabólica hereditaria que afecta al paciente[15].

El diagnóstico definitivo de un EIM es complejo y en ocasiones hay un tiempo de demora importante en el que el clínico y el dietista tienen que valorar la situación del paciente y establecer una serie de pautas dietéticas de seguridad para prevenir al máximo los posibles efectos nocivos de la falta de algún nutriente o de la toxicidad de algún producto metabólico anómalo y, por otra parte, aportar la energía suficiente para evitar situaciones desencadenantes de crisis metabólicas y seguir asegurando el adecuado crecimiento del niño.

Cuando se tenga la sospecha de que un niño ha muerto por un EIM es crucial conseguir muestras adecuadas para su análisis *post mortem:* orina, plasma y muestras de sangre en papel para las investigaciones arriba mencionadas; LCR para las investigaciones neurometabólicas; sangre completa con EDTA para el análisis del DNA; fibroblastos para el estudio enzimático, y biopsia de tejidos (músculo, hígado, riñón).

2.5. TRATAMIENTO GENERAL DE URGENCIA

En la práctica clínica, la realidad con este tipo de pacientes es que muchas veces nos encontramos con un niño en una situación

TABLA 2.5. Vías alternativas de tratamiento en la hiperamoniemia

Fármaco	Infusión inicial (90 min)	Infusión de mantenimiento (24 h)	Nombre comercial
	Administrarlas con glucosa 10% (30 ml/kg) Se administran además de los requerimientos de líquidos y calorías diarios		
L-Arginina	1-2 mmol/kg (3-6 mmol/kg en AS,AL)[a] 100-150 mg/kg/día (CPS; OTC) hasta 700 mg/kg/día (AS,Al)	1-2 mmol/kg (3-6 mmol/kg en AS,AL)[a]	SHS (v.o) Clorhidrato de arginina (ampollas i.v, Pharma Internacional)
Benzoato sódico	250-500 mg/kg	250 mg/kg	ND[b]
Fenilacetato sódico	250 mg/kg	250 mg/kg	ND[b]
Fenilbutirato sódico	600-700 mg/kg/día v.o		Ammonaps (Orphan Europe)

[a]AS, deficiencia de arginosuccínico sintetasa (citrulinemia); AL, deficiencia de arginosuccinato liasa. [b]ND, no disponible en España.

clínica grave y en el que sospechamos un enfermedad metabólica pero todavía no sabemos el diagnóstico con exactitud pues estamos a la espera de resultados.

Ante la sospecha de un paciente crítico con un EIM, debe iniciarse el tratamiento inmediatamente, y en la mayoría de los casos antes de conocerse el diagnóstico definitivo. Por ello es necesario que el tratamiento inicial sea, hasta cierto punto, no específico. Las dosis de fármacos que son esenciales en el tratamiento agudo de urgencia, y que por tanto deben estar disponibles en la Unidad de Cuidados Intensivos, de Urgencias y de Neonatología se exponen en las tablas 2.5 y 2.6.

La sistemática a seguir en estos casos desde el punto de vista general es la siguiente[16-18]:

1º Aporte elevado de glucosa

Se puede iniciar una infusión de glucosa y electrólitos antes de disponer de ningún resultado de laboratorio, pero siempre des-

TABLA 2.6. Fármacos adicionales usados en las urgencias metabólicas (por orden alfabético)

Fármaco	Enfermedad	Dosis (en 3 dosis salvo que se especifique diferente)	Nombre comercial
Betaína	Trastornos del metabolismo de la homocisteína	250 mg/kg/día v.o.	Cystadane (Orphan Europe)
Biotina	Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa, múltiple de carboxilasa Deficiencia de biotinidasa Hiperlactacidemia	10-20 mg/día v.o.	Medebiotin
L-Carnitina	Acidurias orgánicas Defectos del transportador de la carnitina Deficiencia de MCAD Enfermedades mitocondriales	50-200 mg/kg/día i.v./v.o.	Carnicor (jarabe, ampollas i.v., viables bebibles) Secabiol (jarabe)
Diazóxido	Hiperinsulinismo	15 mg/día v.o.	Proglicén, cápsulas 25 y 100 mg
Acido fólico	Trastornos del metabolismo de la homocisteína	15 mg/kg/día v.o/i.v.	
Acido folínico	Convulsiones respondedoras a ácido folínico	3-5 mg/kg/día i.v.	Folidan, Lederfolin
Glucagón	Hiperinsulinismo	Bolo: 30-100 µg/kg (máx. 1 mg), después 5-10 µg/kg/h i.v.	
Hidroxicobalamina	Aciduria metilmalónica Trastornos del metabolismo de la cobalamina Deficiencia de transcobalamina II Trastornos del metabolismo de la homocisteína	1-2 mg/díai.m/i.v.	Megamilbedoce (ampollas i.m)
Insulina	Todas las enfermedades con intoxicación endógena	Empezar 0,05-0,1 U/kg/h	
NTBC	Tirosinemia tipo I	1 mg/kg/día v.o.	Orphan Europe
Piridoxina	Convulsiones respondedoras a la piridoxina Trastornos del metabolismo de la homocisteína	50 mg/día i.v. 100-500 mg/día i.v./v.o.	Benadon Roche
Riboflavina	Aciduria glutárica tipo I y II	150 mg/día i.v./v.o.	Fórmula magistral (v.o.)
Tiamina	Hiperlactacidemia Hiperlactacidemia, jarabe de arce	150 mg/día i.v./v.o.	Benerva Roche
N-Carbamilglutamato	Hiperamoniemias	Bolo inicial 200 mg/kg Después 100 mg/kg/día	Carbaglu (Orphan)

Modificado de Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases J Inher Metabol Dis 2002; 25: 531-546.

pués de haber extraído las muestras para los estudios metabólicos, puesto que los metabolitos patológicos se pueden normalizar rápidamente tras el tratamiento (p. ej., la hipoglucemia). Debe suspenderse la ingesta de cualquier compuesto potencialmente tóxico (proteínas, grasas, galactosa, fructosa). La glucosa se iniciará por vía periférica con una solución al 10% a ritmo de 150 ml/kg/día (10 mg glucosa/kg/min) que suministra una energía de 60 kcal/kg/día. La sobrehidratación no suele ser un problema pues la mayoría de las crisis metabólicas se acompañan de cierto grado de deshidratación.

Este tratamiento generalmente es suficiente en los trastornos con una tolerancia reducida al ayuno; sus mecanismos fisiopatológicos en general se revierten con un aporte de glucosa a ritmo de producción hepática (7-8 mg/kg/min en el recién nacido). En cambio no suele ser suficiente en enfermedades con intoxicación endógena que demandan mayor energía para promover anabolismo, y que con frecuencia también requieren medidas de detoxificación específicas.

Es potencialmente peligroso en enfermedades con alteraciones del metabolismo energético (en concreto en la deficiencia del complejo de la piruvato deshidrogenasa) ya que un aporte elevado de glucosa puede empeorar la acidosis láctica. Pero debido a que se trata de una enfermedad muy rara, y tiene un pronóstico malo, está justificado empezar con un aporte elevado de glucosa, vigilando regularmente el equilibrio ácido-base y el lactato.

2º Adaptar el tratamiento a los resultados de las investigaciones básicas de laboratorio

Si los resultados de laboratorio y los hallazgos clínicos indican un trastorno que provoque intoxicación endógena, el tratamiento se debe intensificar, incluso sin saber el diagnóstico definitivo. Se debe inducir el anabolismo e iniciar medidas de detoxificación.

El anabolismo es un objetivo muy importante durante todo el curso del tratamiento. Se consigue sobre todo con un mayor aporte de glucosa que va a requerir una vía central, e incluso insuli-

na. Las grasas no deben darse hasta que se haya descartado un defecto de la oxidación de los ácidos grasos.

La detoxificación es más importante en la hiperamoniemia, ya que el daño neurológico está relacionado con la duración y severidad de ésta. La L- arginina se convierte en un aminoácido esencial en todos los defectos del ciclo de la urea (excepto en la deficiencia de arginasa). Se administra junto con el benzoato sódico y/o fenilacetato sódico como vías alternativas a la excreción de nitrógeno, al conjugarse con la glicina y glutamina respectivamente. El fenilbutirato sódico vía enteral se emplea como fuente de fenilacetato. Existe cierto debate sobre si debe usarse el benzoato sódico o el fenilbutirato/fenilacetato sódico para detoxicar el amonio antes de que se sepa el diagnóstico de la enfermedad, ya que en las acidopatías orgánicas existe un riesgo teórico de una depleción adicional intramitocondrial de CoA, aunque se emplean en muchos centros metabólicos sin efectos adversos aparentes.

Cuando los niveles de amonio exceden los 400 µmol/l, o si éstos no disminuyen adecuadamente con el tratamiento conservador, puede ser necesario la detoxificación extracorpórea, sobre todo cuando existe un fallo multiorgánico, ya que las vías alternativas de tratamiento requieren una función hepática y renal intacta para la formación y excreción de conjugados. El método de elección depende de la disponibilidad y de la experiencia del equipo médico.

La corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato sódico se debe realizar con cuidado en la hiperamoniemia debido al riesgo de disociación del amonio y su toxicidad. La carnitina se administra para compensar la deficiencia secundaria de carnitina debido a la excreción urinaria de ácidos orgánicos unidos a la carnitina. Si se sospecha un defecto de la oxidación de ácidos orgánicos de cadena larga, la administración de carnitina en bolo no se realiza en muchos centros debido a la acumulación rápida de acilcarnitinas de cadena larga tóxicas y el riesgo de arritmia cardíaca fatal.

Monitorización del tratamiento

Debido a las altas concentraciones de glucosa administradas, es necesario la monitorización cercana (cada 1-2 horas) de la

glucemia, lactato y equilibrio ácido-base. Las concentraciones séricas de sodio se deben mantener bastante por encima de 135 mmol/l para evitar complicaciones como el edema cerebral. Los niveles de potasio pueden disminuir tras la administración de benzoato o fenilbutirato/fenilacetato, y deben mantenerse por encima de 3,5 mmol/l. Los niveles de amonio deben caer por debajo de 200 µmol/l en 12-24 horas.

Tratamiento de soporte

Puede ser necesario en soporte ventilatorio o circulatorio así como también anticomicial para la convulsiones. El tratamiento antibiótico se recomienda en todos los pacientes ya que la sepsis es una consideración importante en el diagnóstico diferencial, y puede también estar presente, provocando aún un mayor catabolismo.

3º Tratamiento derivado de los resultados de las investigaciones metabólicas específicas

Una vez conocido el trastorno, se debe comenzar con el tratamiento específico, pero existen algunos aspectos fundamentales para todos ellos, cuyos detalles generales se describen a continuación.

Energía

En los trastornos que requieren anabolismo (grupo II) se continúa la administración de glucosa e insulina. En cuanto se haya descartado un defecto en la oxidación de los ácidos grasos se deben añadir grasas (2-3 g/kg/día) para aumentar el aporte calórico en los trastornos del catabolismo proteico (enfermedades del ciclo de la urea, acidopatías orgánicas y aminoacidopatías). Los triglicéridos de cadena media pueden tener ventajas en los defectos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga como fuente energética alternativa, sobre todo para el corazón, aunque no hay acuerdo unánime sobre sus indicaciones y su utilización durante períodos prolongados (al no contener ácidos grasos esenciales puede haber deficiencia de los mismos, son ceto-

génicos, etc.). Se sabe poco sobre las necesidades energéticas absolutas durante las descompensaciones metabólicas. Teóricamente se debe proporcionar, como mínimo, las recomendaciones energéticas diarias según la edad. El gasto energético basal se ha visto que aumenta por lo menos un 30-40% durante una descompensación metabólica, pero cuando el paciente se estabiliza dicho gasto basal puede reducirse hasta un 80%, lo que, unido a que el gasto por actividad física es mínimo, puede conseguirse anabolismo con un aporte energético bajo. Sin embargo, en estados de fallo multiorgánico y acidosis metabólica puede ser difícil conseguir anabolismo debido a la tolerancia reducida de glucosa y la resistencia periférica a la insulina. La hormona de crecimiento humana ha sido útil para propiciar anabolismo en una variedad de acidopatías orgánicas y podría ser útil también en el manejo de la descompensación aguda metabólica, a dosis de 0,05 mg/kg/día, aunque se precisan muchos más estudios a este respecto.

Ante la alta ingesta energética, es necesario balancear cuidadosamente la ingesta de líquidos. El peso del paciente servirá en los primeros días para controlar el ingreso de líquidos, y después para comprobar que se ha conseguido un estado anabólico. Tan pronto como sea posible se debe empezar con nutrición enteral continua por sonda nasogástrica de manera lenta y progresiva. Si existen vómitos continuos se puede ensayar con ondansetron (Zofrán®) a 0,15 mg/kg en 15 min i.v., hasta 3 veces al día, o granisetron (Kytril®) a 40 µg/kg, c/24 horas.

En los trastornos en los que existe una tolerancia reducida al ayuno (grupo III) es suficiente administrar glucosa a ritmo de producción hepática (7-8 mg/kg/min en los recién nacidos).

En las enfermedades del metabolismo energético, el deterioro de la acidosis láctica requiere, en ocasiones, limitar el aporte de glucosa a 3-5 mg/kg/min, y puede ser beneficioso añadir grasas precozmente (2-4 g/kg/día).

Restricción proteica en los trastornos del catabolismo proteico

Las proteínas deben ser añadidas a tiempo para permitir el anabolismo. En los lactantes en coma por la hiperamoniemia, enfer-

medad de jarabe de arce o acidopatías orgánicas, se suspende la ingesta de proteínas naturales o de los amioácidos específicos durante 24-36 horas que generalmente se consideran óptimas. En estas circunstancias es indispensable una evaluación diaria cuidadosa de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos, ya que la malnutrición proteica prolongaría el catabolismo. Las proteínas naturales se dan como leche materna o de fórmula. En las enfermedades del ciclo de la urea, una mezcla de aminoácidos esenciales sintéticos ayuda a reducir la carga de nitrógeno, comenzando por 0,5-0,8 g/kg/día de equivalente proteico. El primer objetivo es alcanzar los requerimientos proteicos diarios probando la tolerancia proteica individual. Los requerimientos iniciales pueden exceder las recomendaciones dietéticas diarias debido a la rápida síntesis proteica y recuperación del crecimiento. Unos niveles bajos de aminoácidos esenciales indican la necesidad de un mayor aporte proteico.

Una mezcla libre de aminoácidos ramificados es terapéutica en el manejo de la crisis aguda en la enfermedad de jarabe de arce. Su uso en la síntesis de proteínas corporales reduce los niveles plasmáticos de leucina, isoleucina y valina. En otras acidopatías orgánicas los metabolitos tóxicos no se reciclan en síntesis proteica. Por ello, la mezcla libre de precursores de aminoácidos no ayudará en la crisis metabólica, e incluso puede agravar la hiperamoniemia debido a la sobrecarga adicional de nitrógeno. Por ello, sólo debe iniciarse cuando se haya revertido el catabolismo. Algunos aminoácidos deben ser suplementados de manera separada pues limitan la síntesis proteica. Es el caso de la valina e isoleucina en la enfermedad de jarabe de arce.

Detoxificación/administración de drogas vasoactivas

En los trastornos con intoxicación endógena, las medidas de detoxicación deben ser mantenidas. En las enfermedades del ciclo de la urea se continúa con L-arginina, benzoato sódico y fenilacetato/fenilbutirato sódico. En el período neonatal es recomendable medir los niveles de benzoato sódico en plasma, sobre todo en el lactante con ictericia, aunque este análisis no está disponible en la mayoría de los centros. El riesgo de toxicidad del ben-

zoato sódico y del fenilacetato/fenilbutirato se considera bajo a las dosis expuestas en la tabla 2.5, pero cuando no existe una buena respuesta al tratamiento pueden ser necesarias dosis mayores. Junto al amonio, también se emplea la medición de los aminoácidos plasmáticos para la monitorización del proceso de detoxificación, con el objeto de conseguir una concentración de glutamina por debajo de 800-1.000 µmol/l. Los niveles de arginina se deben mantener por encima de 80 µmol/l. En la deficiencia de argínosuccinicoliasa altas dosis de L-arginina (6 mmol/kg/día) pueden ser suficientes para la detoxificación. Se puede añadir citrato para compensar la pérdida de éste secundaria a la formación de compuestos intermediarios del ciclo de Krebs, aunque este tratamiento es muy debatido. La citrulinemia también puede requerir altas dosis de L-arginina. En las deficiencias de ornitincarbamiltransferasa y carbamilfosfato sintetasa puede ser ventajosa la citrulina vía oral, en vez de la L-arginina. En la deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa, el tratamiento de elección es el N-acetilglutamato. En las acidopatías orgánicas, el tratamiento con carnitina se mantiene a 100-300 mg/kg/día. Esto restablece el CoA libre en la mitocondria y promueve la excreción de acilcarnitinas de cadena corta. Los niveles séricos de carnitina libre deben estar en el límite alto de la normalidad. El bicarbonato sódico puede ser necesario si existe acidosis metabólica, pero debe administrarse con precaución en la hiperamoniemia. En la hiperamoniemia severa (que puede aparecer sobre todo en la acidemia propiónica) se puede dar arginina para estimular la actividad del ciclo de la urea mediante la activación de la N-acetilglutamato sintetasa, pero dependiendo de los niveles de amonio será necesario también administrar el benzoato y fenilbutirato/fenilacetato sódico. El N-carbamilglutamato puede ser efectivo para reducir la hiperamoniemia en los pacientes con acidemia metilmalónica y propiónica.

Existen algunas acidopatías en las que se debe intentar el tratamiento con el cofactor: la hidroxicobalamina se debe ensayar en todos los casos de acidemia metilmalónica; la biotina es el tratamiento de elección en las deficiencias de holocarboxilasa sintetasa y biotinidasa; la riboflavina se debe intentar en las acide-

mias glutáricas tipo I y II; en cualquier descompensación severa con una acidosis láctica también severa, acompañada de una ingesta insuficiente de alimentos se debe ensayar con tiamina. En la acidemia metilmalónica, forzar la diuresis y alcalinizar la orina con bicarbonato sódico ayuda a eliminar el ácido metilmalónico. En la acidemia propiónica y metilmalónica el metronidazol suprime la producción bacteriana intestinal de propionato. En la acidemia isovalérica y la deficiencia de metilcrotonil-CoA carboxilasa, se puede utilizar glicina en combinación con la carnitina para promover la excreción de conjugados de glicina. Esto es muy útil en el tratamiento a largo plazo. En el tratamiento de urgencia se utiliza la carnitina sola, que es esencial para compensar la deficiencia secundaria de carnitina.

En la enfermedad de la orina de jarabe de arce puede ser necesario la detoxificación extracorpórea si los niveles de leucina exceden 1.500 µmol/l (20 mg/d) y existe clínica neurológica. Igual que en la hiperamoniemia, la hemodiálisis continua venovenosa o arteriovenosa, la hemofiltración y hemodiafiltración se han mostrado efectivas. Hay que ensayar siempre la respuesta a la tiamina. En la tirosinemia tipo I, el NTBC es el tratamiento de elección para prevenir la producción de metabolitos tóxicos.

Los trastornos acompañados de hiperhomocistinemia, como la homocistinuria y las enfermedades de la transferencia del grupo metilo (incluida la deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa) pueden requerir el tratamiento con hidroxicobalamina, ácido fólico, piridoxina, betaina o metionina, según el defecto enzimático subyacente.

En los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga hay que tener cuidado con la administración de carnitina debido al riesgo de formación de acilcarnitinas tóxicas, aunque la deficiencia secundaria severa de carnitina hay que tratarla con precaución con carnitina oral. Otras enfermedades de la oxidación de ácidos grasos, incluida el defecto de transportador de la carnitina y la deficiencia de MCAD, se pueden beneficiar de la suplementación precoz de carnitina para compensar la deficiencia primaria o secundaria, y para promover la excreción de ésteres de acilcarnitinas.

El tratamiento inicial del hiperinsulinismo puede requerir, junto a las altas concentraciones de glucosa, el uso de fármacos como el glucagón y/o diazóxido.

En las acidemias lácticas congénitas existen pocas estrategias que se hayan probado eficaces. Se debe ensayar la tiamina (cofactor del complejo de la piruvato 3-deshidrogenasa), riboflavina (cofactor del complejo I), y biotina (cofactor de la piruvato carboxilasa). La deficiencia secundaria de carnitina se trata con L-carnitina, la acidosis metabólica con bicarbonato sódico y, si los niveles de sodio exceden 160 mmol/l, con trometabol.

En la encefalopatía epiléptica se debe hacer un ensayo con piridoxina y ácido fólico. Si se sospecha un error del metabolismo, algunos fármacos deben restringirse para las emergencias agudas en las que no se disponga de otros fármacos efectivos debido a que pueden inhibir la función mitocondrial. Incluyen valproato sódico, hidrato de cloral, cloranfenicol, tetraciclinas y salicilatos.

Precauciones antes de dar el alta al paciente del hospital

Los padres deben conocer las causas y los signos tempranos del desequilibrio metabólico, y se les debe enseñar cómo y cuándo iniciar los primeros pasos del tratamiento de emergencia en el domicilio. A cada paciente se le debe dar por escrito un tratamiento de emergencia describiendo el procedimiento individual que se debe seguir en el domicilio y en el centro de salud/urgencias, donde seguramente no existe ningún especialista en enfermedades metabólicas. Este escrito con las pautas de actuación debe ser conocido también por su pediatra. La gastrostomía o la alimentación por sonda nasogástrica permite una alimentación enteral rica en calorías, así como el tratamiento farmacológico en el caso de rechazo a comer. La colocación de un sistema port-a-cath puede ser muy útil y constituye una vía central inmediata para el tratamiento de urgencia.

2.6. SEGUIMIENTO NUTRICIONAL EN LOS EIM

Los EIM constituyen un reto apasionante para las Unidades de Nutrición y Metabolismo Pediátrico. En estas enfermedades la dieta

TABLA 2.7. Seguimiento nutricional de los EIM

Clínica	• Peso, talla, perímetro cefálico, pliegues subcutáneos • Aspectos clínicos específicos • Desarrollo psicomotor
Bioquímica	• Metabolitos específicos del EIM (AA, ácidos orgánicos, etc.) • Funcion hematológica, hepática, renal • Carnitina • Análisis bioquímicos específicos (succinilacetona, etc.)
Nutrición y dietética	• Ingesta nutricional • Elaboración de dietas individuales • AA plasmáticos (en dietas de restriccción proteica) • Ácidos grasos esenciales (en dietas de resticcción de grasas) • Hemoglobina, hematocrito y ferritina • Oligoelementos (zinc y selenio) • Vitaminas liposolubles

puede evitar totalmente los síntomas, y en muchas ocasiones es lo único que mejora el pronóstico definitivo. Por este motivo, la elaboración de dietas especiales para cada uno de los EIM exige un constante seguimiento nutricional de cada paciente para asegurar una adecuada nutrición y desarrollo. No se debe olvidar que muchos de los EIM conllevan una dieta baja en proteínas y el objetivo es siempre conseguir el máximo proteico que tolere el paciente para asegurar su crecimiento sin desencadenar la alteración metabólica.

Dado que son dietas especiales es necesario realizar controles periódicos y frecuentes (Ver Tabla 2.7):

- Clínicos.
- Bioquímicos.
- Dietéticos.

Clínicos

En este apartado es muy importante el control periódico de los parámetros antropométricos del niño como son: *peso, talla, perímetro cefálico, perímetro braquial y pliegues subcutáneos* (subescapular y tricipital). Por otra parte valoraremos la aparición de síntomas relacionados con el EIM que presenta el niño. Estos sínto-

mas serán neurológicos (retraso mental, convulsiones, pérdida de adquisiciones psicomotoras, etc.), digestivos y relacionados con el hígado (apetito, vómitos, coluria, acolia, ictericia), cardiológicos, renales, de piel y faneras. La exploración del paciente se orientará también hacia la detección de los síntomas principales y de las complicaciones que pueden darse en los EIM.

Controles analíticos. Bioquímica

Hay que efectuar controles periódicos de diversos parámetros analíticos. En todos los EIM es necesario realizar una analítica básica con hemograma, pruebas de coagulación, bioquímica general, perfil hepático y de función renal. Los controles periódicos de aminoácidos, carnitina y ácidos orgánicos en sangre y en orina constituyen la base del seguimiento de muchas aminoacidopatías. Se realizarán, además, mediciones periódicas de los diversos metabolitos tóxicos que son causa de los síntomas de los EIM y cuyo control va a ser en muchas ocasiones uno de los objetivos del tratamiento dietético. Por ejemplo, en la tirosinemia los niveles de succinilacetona y en las acidemias orgánicas la determinación de propionato, metilmalonato, etc. Por otra parte, en las dietas de restricción proteica es necesario controlar periódicamente el compartimiento proteico mediante la determinación de proteínas de vida media corta como prealbúmina o proteína fijadora de retinol. Además este tipo de dietas restrictivas exige realizar controles periódicos de vitaminas y de diversos micronutrientes cuyos niveles se pueden ver afectados, como son: hierro, zinc, selenio y vitamina B_{12}. En las dietas que conllevan una restricción de grasas, y cuando hay afectación hepática con o sin colestasis, es necesario también determinar los niveles de vitaminas liposolubles.

Dieta

Los pacientes con EIM necesitan llevar un seguimiento dietético minucioso y exhaustivo ya que como se ha comentado previamente, en muchos casos esto va a constituir la parte más importante del tratamiento y en ocasiones, la única. Para la realización de

dietas se dispone en el momento actual de diversos alimentos especiales y módulos específicos de principios inmediatos que mostramos en el apéndice 1 junto con los preparados comerciales de cada uno de ellos. La dieta tiene que ser individualizada para cada uno de los pacientes y tiene que tener en cuenta las necesidades básicas del niño, las peculiaridades y restricciones nutricionales propias del EIM que presenta y, por último, ha de basarse en los gustos del niño. Cuando se diseña la dieta hay que tener en cuenta las normas generales que se especifican para cada EIM y luego ajustarlo a las características de cada niño. En el tratamiento dietético de los EIM hay que valorar siempre dos marcadores importantes de los efectos de la dieta: el desarrollo pondoestatural del niño y los análisis bioquímicos específicos del EIM que presenta el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pampols T. Cromosomas, genes y mutaciones: bases bioquímicas y moleculares de las enfermedades genéticas. En: Pampols T (coord.). Del cromosoma al gen. Las anomalías cromosómicas y las enfermedades metabólicas hereditarias, dos modelos paradigmáticos de enfermedad genética. Barcelona 1995: Instituto de Ediciones de la Diputación.1995: 39-74.

2. Sanjurjo P, Aquino L, Aldamiz-Echevarría L. Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Editado por Sanjurjo P, Baldellou A. Ergon SA. Madrid 2001, pag. 30-51.

3. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in clinical individuality. Lancet 1902;2:1616-20.

4. Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly W, Childs B, Kinzler KW, Vogerstein B. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. 8th ed. New York. Macgraw-Hill. 2001.

5. Ruiz M, Santana C. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. Acta Pediatr Esp 1998; 56: 39-52.

6. Desviat LR, Pérez B, Ugarte M. Bases moleculares de las enfermedades metabólicas hereditarias. En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Editado por Sanjurjo P, Baldellou A. Ergon SA. Madrid 2001: 1-13.

7. Martínez-Pardo M. Actualización en la nutrición de los errores innatos del metabolismo. Medicine 1995; 6: 3613-3622.

8. Sanjurjo P, Aquino F. Nutrición y errores innatos del metabolismo. En Sanjurjo P, Baldellou A (eds). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid. Ergon. 2001: 101-10

9. Walter JH, Wraith JE. Treatment: Present status and new trends. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Bergue G. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 3 th edition. Berlin. Springer-Verlag. 2000: 75-84.

10. Harkness RA, Harkness EJ. Introduction to the age-related diagnosis (ARD) index: an age at presentation related index for diagnostic use. J Inher Metab Dis 1993; 16: 161-170.

11. Saudubray JM, Ogier de Baulny H, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. En Fernandes J, Saudubray JM, Van den Bergue G (eds). Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Third Edition.Berlin. Springer-Verlag. 2000: 3-41.

12. Martinez M. Docosohexaenoic acid therapy in DHA-deficient patients with disorders of peroxisomal biogénesis. Lipids 1996;31:S145-52.

13. Elias ER, Irons MB, Hurley AD, Tint GS, Salen G. Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). Am J Med Genet 1997;68: 305-10.

14. Sanjurjo P. Del síntoma clínico al diagnóstico molecular. Errores innatos del metabolismo: bases para un pediatra general. Editorial Temis Pharma SL. Barcelona 1997.

15. Fernándes J, Saudubray JM, Huber J. Diagnostic procedures: function tests and post mortem protocol. En Fernandes J, Saudubray JM, Van den Bergue G. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Third Edition. Berlin. Springer-Verlag. 2000: 75-84.

16. Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonatos with a suspicion of inborn of metabolism. Semin Neonatol 2002; 7: 17-26.

17. Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited disorders in neonates: an overview. Semin Neonatol 2002; 7: 3-15.

18. Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases. J Inher Metabol Dis 2002; 25: 531-546.

3 EIM de los carbohidratos

3.1. GLUCOGENOSIS

La glucosa es el único monosacárido que puede emplearse para la obtención de ATP en el metabolismo celular del ser humano, de manera que todos los tejidos corporales pueden utilizar glucosa para la producción de energía a través de la glicólisis y ciclo de Krebs. Raras veces la glucosa pura es la fuente de carbohidratos de la dieta habitual. Son la fructosa, la galactosa, la lactosa, la sacarosa y el almidón, los cuales se tienen que incorporar a la vía glicolítica en el hígado para poder ser metabolizados. Si el defecto genético afecta a uno de estos procesos de conversión, se acumulan productos intermediarios, algunos de los cuales pueden ser tóxicos para el organismo. Además, la incapacidad de convertir otras fuentes de hidratos de carbono en glucosa implica la pérdida de una posible fuente de energía para el cuerpo, hecho relevante y grave cuando es el hidrato de carbono endógeno (glucógeno) el que no puede liberar glucosa[1].

El músculo y el hígado son los tejidos donde se almacena la mayoría del glucógeno del organismo. En el músculo, como en otros tejidos, el glucógeno se utiliza como combustible glucolítico para la propia célula. En el hígado, en cambio, la glucosa producida en la glucogenólisis y liberada al líquido extracelular ayuda a mantener la glucemia, principalmente durante el ayuno temprano, para ser utilizada por todos los tejidos.

En la figura 3.1 podemos observar el *esquema metabólico* de las principales alteraciones que se presentan en las glucogenosis.

Las glucogenosis susceptibles de tratamiento dietético constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por un aumento del glucógeno intracelular (en hepatocitos y fibra muscular fundamentalmente) debido a deficiencias enzimáticas en su degradación a lo largo de la vía glucogenolítica o glicolítica, que van a impedir la liberación de glucosa a sangre[2]. Nos vamos a referir

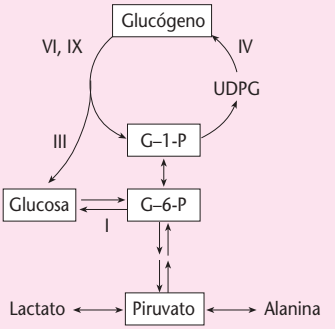

Figura 3.1. Tipos de glucogenosis con vías glucogenolíticas, glicolíticas y gluconeogénicas abreviadas. I = deficiencia de glucosa-6-fosfatasa; III = deficiencia de enzima desramificante; IV = deficiencia de la enzima ramificante; VI = deficiencia del complejo de la fosforilasa hepática; IX = deficiencia de la fosforilasa b-quinasa; G-6-P: glucosa-6-fosfato; G-1-P: glucosa-1-fosfato.

TABLA 3.1. EIM de los carbohidratos. Glucogenosis

Glucogenosis[2] **(Diversos déficits enzimáticos)**	
Grupo fisiopatológico	• Tipo III
Incidencia (casos/RN)	• 1/25.000
Edad Debut	• Lactancia • Infancia precoz
Clínica	• Hipoglucemia • Hepatomegalia • Abdomen prominente • Baja estatura • Cara de muñeca • Alteraciones musculares (hipotonía) • Afectación cardíaca, renal
Tratamiento	• Evitar hipoglucemia • Biotina • Trasplante hepático
Pronóstico y complicaciones	• Tumores hepáticos • Osteoporosis • Fallo renal

TABLA 3.2. Objetivos del tratamiento dietético de la glucogenosis tipo I. Parámetros bioquímicos

	Parámetro	Valor
Sangre	Glucemia	≥ 3,9 mm/l (70 mg/dl)
	Lactato	2-5 mm/l (18-45 mg/dl)
	Ácido úrico	< 0,4 mmol/l (7 mg/dl)
Orina	Lactato (orina de 12 horas)	0,2-0,6 mm/l
	Cociente lactato/creatinina	0,06-0,12

Los requerimientos de glucosa de cada paciente deben ser calculados individualmente. Se aconseja medir glucemia-lactato durante 24 horas en sangre (antes de cada toma-comida). La medición de lactato en orina o el índice lactato/creatinina nos da una información más fiable de la producción de lactato.

a las siguientes entidades clínicas (Fig. 3.1): a) glucogenosis tipo I (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa); b) glucogenosis tipo III (deficiencia de la amilo-1-6-glicosidasa o enzima ramificante; c) glucogenosis tipo VI (deficiencia de fosforilasa hepática), y d) glucogenosis tipo IX (deficiencia de fosforilasa quinasa).

El tratamiento fundamental en este grupo de enfermedades es mantener unos niveles óptimos de glucemia y, sobre todo, prevenir la hipoglucemia (Tabla 3.2), responsable de las manifestaciones clínicas y bioquímicas en estos trastornos y de sus complicaciones[3]. Para ello es necesario disponer de una fuente exógena constante de glucosa diurna y nocturna. Esto lo conseguimos mediante la realización de comidas frecuentes (cada 2-4 horas) ricas en hidratos de carbono durante el día junto a una infusión nocturna de glucosa a través de una sonda nasogástrica o preferiblemente gastrostomía, o bien mediante la administración de almidón crudo de maíz, sobre todo en niños mayores[2].

Glucogenosis tipo I

En lactantes son necesarios unos aportes de glucosa de 8-9 mg/kg/min (se deben monitorizar los niveles de glucemia para ajustar las necesidades de cada paciente)[4]. Durante el día se darán tomas cada 2-3 horas. Durante la noche puede continuarse cada 2-3 horas sin descanso o bien alimentación nasogástrica. Algunos

autores recomiendan utilizar una fórmula exenta de lactosa y sacarosa ya que exacerban la hiperlactacidemia, pero otros autores no están de acuerdo. Si el aporte de carbohidratos de la fórmula no consigue mantener unos niveles adecuados de glucemia se puede enriquecer ésta con polímeros de glucosa (Maxijul®, Fantomalt®, Polycose®) según los requerimientos del paciente. A partir de los 4 meses se iniciará la alimentación complementaria con los almidones precocinados (arroz y maíz) y aumentar gradualmente hasta un 6% de la concentración de la fórmula con el objeto de prolongar el vaciamiento gástrico. La diversificación de la dieta a lo largo del primer año seguirá la misma secuencia cronológica, en general, que un lactante normal. La frecuencia de alimentación puede disminuirse a intervalos de 3 horas durante el día y de 4 horas durante la noche a la edad de 6-12 meses si el paciente lo tolera.

Preescolares y niños mayores

La cantidad de glucosa a administrar se debe disminuir gradualmente a 5-7 mg/kg/min durante el día y 5 mg/kg/min durante la noche, pues los requerimientos de glucosa por la noche son menores. Hay que ajustar bien las necesidades de glucosa, pues un exceso de su administración los hace vulnerables a la hipoglucemia. Por otro lado, una administración insuficiente puede dar lugar a hiperlactacidemia intensa y retraso del crecimiento. Un aumento en la concentración de lactato de hasta 5-6 mmol/L está permitida, ya que éste se utiliza como sustrato alternativo, especialmente por el cerebro, cuando las concentraciones de glucosa son bajas.

- La dieta debe tener una distribución energética de un 60-70% de carbohidratos, un 10-15% de proteínas y el resto, un 20-30% de grasas. Se recomienda el uso de comidas ricas en carbohidratos complejos de absorción lenta o semilenta como el arroz, la avena, las pastas, legumbres, etc., y limitar la sacarosa, fructosa y lactosa (consumo de leche que no exceda el 0,5 l al día). Puesto que la dieta limita las fuentes de calcio, ácido ascórbico y otros micronutrientes es necesario emplear suplementos de vitaminas y minerales para alcanzar un adecuado crecimiento y desarrollo.

- El almidón crudo (Maizena®) se introducirá con seguridad a partir de los 2 años, pues antes los niños no lo digieren bien. Su uso se basa en la gran cantidad de cadenas de glucosa ramificada que posee el almidón de maíz no cocinado que se hidrolizan y liberan lentamente, de manera que permiten mantener cifras de normoglucemia durante 6 a 8 horas, lo cual resulta más efectivo que una toma equivalente de glucosa cada 3 horas. Se puede utilizar como un suplemento a las tomas orales durante el día junto con una nutrición enteral nocturna, o se puede dar cada 4-6 horas a lo largo de las 24 horas sin nutrición nocturna, siempre que consigamos mantener un buen control metabólico y de crecimiento. La dosis oscila entre 1,5 a 2,5 g/kg de Maizena®[5-7], cada 4-6 horas durante o después de las comidas. Se prepara en una suspensión de agua fría con una relación peso:volumen de 1:2. También se puede utilizar leche (sin calentar), natillas o yogur, y no se debe mezclar con azúcares de absorción rápida (azúcar). El uso de otros almidones como el de arroz, tapioca y trigo no obtiene tan buenos resultados ni tampoco con el gofio (harina integral obtenida a partir de cereales tostados).
- La nutrición enteral nocturna se da normalmente durante 12 horas para mantener un crecimiento adecuado y prevenir la hipoglucemia nocturna. Una vez finalizada la infusión, el desayuno debe comenzar antes de los 15 minutos de haberla suspendido por la rápida caída de la glucemia que se produce. Se debe proporcionar aproximadamente un 30-35% de la ingesta energética total mediante fórmula o en el niño mayor una solución de polímeros de glucosa disueltos en agua para evitar una ingesta energética elevada.

Adolescentes y adultos

Requieren un ritmo de perfusión de glucosa durante la noche menor de 3-4 mg/kg/min. Esto se puede conseguir con una comida rica en almidón a la hora de acostarse (Maizena® 1,5 g/kg), que puede sustituir la alimentación nasogástrica una vez que se ha finalizado el crecimiento puberal. Algunos autores recomiendan res-

tringir la grasa saturada y aumentar la poliinsaturada para controlar la hiperlipidemia[6].

Prevención de las complicaciones

La gota y la formación de cálculos renales se pueden prevenir con la administración de alopurinol (10-15 mg/kg/día). El tratamiento se iniciará cuando existe una hiperuricemia persistente (> 7 mg/dl o 400 µmol). Medidas adicionales consisten en la administración de bicarbonato sódico para disminuir la acidez urinaria, y una ingesta abundante de agua. Los adenomas del hígado se producen fundamentalmente en pacientes que no se han tratado adecuadamente. En algunos casos se ha referido una disminución del tamaño del adenoma después de un tratamiento dietético intenso.

Glucogenosis tipo III

En este tipo de glucogenosis, aunque la glucogenólisis está reducida, la gluconeogénesis es normal o incluso está aumentada. No son necesarias las restricciones de lactosa ni sacarosa puesto que la galactosa y fructosa se pueden convertir normalmente en glucosa.

El tratamiento dietético en estos pacientes es controvertido. Algunos autores proponen un tratamiento similar al de la glucogenosis tipo I, pero como la tendencia a la hipoglucemia es menos marcada, el tratamiento normalmente es menos demandante (tomas frecuentes durante el día ricas en hidratos de carbono de absorción lenta junto con una enteral nocturna o suplementos de almidón crudo de maíz). La composición de la dieta para el paciente joven debe componerse de 50-55% hidratos de carbono, 25% proteínas y un 20-25% de grasas del aporte energético diario. No se debe restringir la cantidad de proteínas ya que los aminoácidos sirven de sustrato para la gluconeogénesis. Se ha dicho que las proteínas juegan un papel importante para el tratamiento de la forma miopática de glucogenosis III.

Otros autores[8], en cambio, proponen una dieta baja en carbohidratos (45%) y con un alto contenido proteico (25%) que

sería el sustrato gluconeogénico para tratar la hipoglucemia, impedir el acúmulo de glucógeno en hígado y músculo, mejorar la síntesis proteica muscular y disminuir la hipertrigliceridemia. La dieta estaría compuesta de tomas frecuentes ricas en proteínas y bajas en hidratos de carbono durante el día, y en los casos severos una nutrición enteral nocturna también rica en proteínas.

Glucogenosis tipo IV

El único tratamiento efectivo es el trasplante hepático, pero durante la espera es necesario tratar la hipoglucemia con nutrición enteral continua y almidón de maíz, como en el tipo I.

Glucogenosis tipos VI y IX

Las características clínicas son similares a los tipos I y III, pero tienen unas anormalidades metabólicas ligeras. La hipoglucemia es generalmente leve y no requiere ningún tratamiento excepto la prevención de períodos de ayuno prolongados y tomas nocturnas adicionales en los episodios infecciosos.

EIM DEL METABOLISMO DE LA GALACTOSA

La galactosa es un monosacárido que se halla presente en la alimentación humana, fundamentalmente con la leche, pero que también se halla en legumbres, frutas y cereales. Se metaboliza mediante la enzima galactokinasa (GALK) a galactosa 1-P, que a su vez se metaboliza a urildil-difosfato-galactosa (UDP-Gal) en una reacción cuya enzima es la galactosa 1-P uridiltransferasa (GALT) y a glucosa-1-P que puede ir al ciclo de Krebs; a su vez, la UDP-Gal puede utilizarse en la síntesis de glicoconjugados o por acción de la epimerasa convertirse en UDP-Glu y, posteriormente, en glucógeno (Fig. 3.2).

Las deficiencias enzimáticas más frecuentes son las de GALK (1/60.000 recién nacidos) y de GALT (1/50.000 recién nacidos). La primera tiene como única manifestación la aparición de cata-

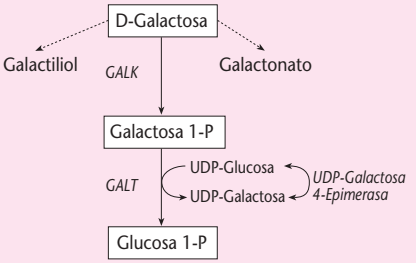

Figura 3.2. La galactosa es metabolizada principalmente en el hígado. Inicialmente es fosforilada mediante la galactoquinasa (GALK) a galactosa-1-fosfato (galactosa-1-P), la cual interacciona con una molécula de UDP-Glucosa mediante la galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa (GALT) liberándose glucosa-1-fosfato (glucosa 1-P) y produciéndose UDP-galactosa, por acción de la UDP.

ratas bilaterales, y la segunda produce la galactosemia clásica, cuya patogenia no es bien conocida pero en la que los aumentos de galactiliol y de galactosa-1-fosfato son probablemente los responsables de las cataratas y daño hepatorrenal.

Los síntomas iniciales suelen desarrollarse a partir de las primeras semanas de vida y se caracterizan por vómitos, desmedro, letargia, ictericia progresiva, comprobándose analíticamente disfunción hepática (hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia) y renal (tubulopatía proximal: acidosis hiperclorémica, glucosuria, albuminuria y aminoaciduria), así como galactosuria (Clinitest: cuerpos reductores (+)) (Tabla 3.3). El diagnóstico de certeza se tiene con la determinación del déficit enzimático en hematíes; si el paciente ha sido transfundido se pueden utilizar otras células (fibroblastos). Si es posible debe determinarse la mutación en el paciente y en los familiares de primer grado.

El tratamiento que se preconiza en estos trastornos es la supresión total de la lactosa en la dieta para toda la vida y sin relajación: la leche de mamíferos y derivados lácteos son la principal fuente de lactosa pero también tenemos que considerar la presente en medicaciones, productos manufacturados y una gran variedad de productos comerciales[4, 9].

TABLA 3.3. EIM de los carbohidratos. Galactosemia

Galactosemia[9] (↓ Galactosa uridil transferasa)	
Grupo fisiopatológico	• Tipo II
Incidencia (casos/RN)	• 1/50.000
Edad Debut	• Neonatal • Primera infancia
Clínica	• Progresiva • Síndrome tóxico general (vómitos, letargia, rechazo tomas, fallo de medro) • Cataratas • Fallo hepático • Tubulopatía proximal
Tratamiento	• Evitar la galactosa y la lactosa en la dieta • Calcio
Pronóstico y complicaciones	• Retraso mental • Ataxia • Disfunción gonadal • Retraso puberal en niñas

En el recién nacido el tratamiento correcto es con una fórmula exenta por completo de lactosa, siendo la ideal una de soja[10]. Las fórmulas con hidrolizados de proteínas vacunas pueden seguir conteniendo lactosa en las fracciones de caseína y seroalbúmina. Con la introducción de la alimentación complementaria empiezan los problemas para conseguir una dieta libre de galactosa, debido a las dificultades existentes para conocer el contenido real de galactosa libre o ligada de los alimentos y al desconocimiento que se posee acerca de la capacidad de utilización por parte del organismo de la galactosa ligada en enlaces α o β. La galactosa ligada mediante enlaces α está presente en vísceras animales (cerebro, riñón, hígado, páncreas o bazo), en polisacáridos de origen vegetal como rafinosa, estaquiosa y verbascosa, muy abundantes en algunos cereales y leguminosas, y en algunas moléculas complejas como los galactopinitoles, presentes en las legumbres secas. Ligada mediante enlaces β, se encuentra formando parte de complejas moléculas (arabinogalactanos I y II, galactanos, galactolípi-

dos, etc.), constituyentes esenciales de las paredes celulares de muchas frutas y legumbres.

De cualquier manera, y desde un punto de vista práctico, estos alimentos no lácteos son en todos los casos una fuente insignificante de galactosa comparados con la producción endógena de galactosa, por lo que en este momento no existe evidencia científica que apoye su exclusión.

Es bastante bien conocida la presencia de lactosa en los *medicamentos,* ya que el etiquetado suele ser detallado en ese sentido, y en todo caso es relativamente fácil obtener la información del laboratorio productor en caso de duda. También se conoce que algunos productos como el lactobionato de calcio son fuente de galactosa en el intestino, y no pueden usarse como suplemento de calcio en la dieta de los pacientes.

Es prácticamente imposible, por el contrario, conocer la cantidad de galactosa libre o ligada de la mayoría de los *productos comestibles manufacturados* de un modo artesanal, y debe desconfiarse de cualquier receta no preparada en casa. Los manufacturados de un modo industrial tampoco son fiables debido a que las normas legales que regulan el etiquetado permiten que puedan pasar desapercibidas cantidades indeterminadas de galactosa, especialmente en forma de saborizantes o edulcorantes artificiales (Tabla 3.4).

Se ha comprobado que por encima de los 3 años de edad, una dieta para niños galactosémicos que no sea expresamente suplementada, no asegura la ingesta de los aportes adecuados de calcio, y por ello, a partir de esa edad es preciso utilizar un suplemento de Ca^{++} por vía oral. La dosis depende de la ingesta dietética en cada caso, y a ser posible se usará carbonato cálcico (Caosina®: 1 g proporciona 400 mg de calcio elemental) o pidolato cálcico (Ibercal®) por su menor efecto quelante (375 mg de pidolato cálcico = 50 mg de Ca^{++}. Solución oral: 10 ml = 135 mg de Ca^{++}. 1 sobre = 500 mg de Ca^{++}. Los comprimidos esfervescentes llevan lactosa y no están indicados).

En el *déficit de GALK* debe procederse a la eliminación de la leche de la dieta, pero parecen tolerarse otras fuentes menores de galactosa como derivados de la leche, legumbres, etc. De cualquier manera, y dado el peligro de producción de cataratas, la dieta sin leche debe mantenerse de por vida.

TABLA 3.4. Guía de alimentos para la galactosemia

Alimentación de libre utilización	Alimentos para usar bajo control de Gal-1-P[a]	Alimentos no recomendados*
Leche y derivados		
Fórmulas de soja	Fórmulas de soja con harina de soja	Leche y derivados (flanes, cremas, yogours, quesos, etc.) Bebidas con leche
Cereales		
Trigo, cebada, avena, centeno, maíz, avena, arroz Todas las pastas manufacturadas sin leche:fideos, macarrones, espaguetis, tortitas, palomitas de maiz sin mantequilla, etc.	Harina de soja	Todos los manufacturados con leche
Repostería		
Cabello de ángel, gelatina Todos los manufacturados con productos sin leche		Todos los manufacturados conelementos prohibidos
Huevos		
Todos		Recetas con leche
Grasas		
Bacon/tocino Manteca de cerdo/sebo Margarina sin leche Aceites vegetales		Mantequilla. Nata Margarina con leche Productos con caseinato Mantequilla de cacahuete con leche
Verdes		
Alcachofa, espárrago, calabacín, remolacha, coliflor, apio, cardo, col rizada, lechuga, champiñón, perejil, rábano, berengena, zanahoria, cebolla, brócoli, repollo, pepino, nabo,patata, espinaca, judía verde	Calabaza, col de Bruselas, pimientos, puerro, tomate	Guisantes
Azúcares/Edulcorantes		
Azucar de caña Jarabe de maíz Miel Mermeladas de frutas permitidas Jarabe de arce Sacarina	Mermeladas de frutas a controlar Cacao Levadura	Jarabe y melaza de manzana Edulcorantes con lactosa Mermeladas de frutas prohibidas Caramelos toffe
Carnes/Pescados/Aves		
Buey, pollo, ternera, cordero, cerdo, jamón, pescado, marisco		Conservas y cocinados con leche Vigilar embutidos, jamón York, etc Vísceras: sesos, riñones, hígado, páncreas, bazo

TABLA 3.4. Continuación

Alimentación de libre utilización	Alimentos para usar bajo control de Gal-1-P[a]	Alimentos no recomendados*
Legumbres/semillas		
Cacahuetes, nueces Olivas	Pipas de girasol	Garbanzos, lentejas, alubias, guisantes Avellanas
Frutas/Zumos		
Todos los zumos sin lactosa, o de frutas no prohibidas Albaricoque, aguacate, cereza, melón, mosto, limón, pavía, naranja, manzana, mango, plátano, pera, melocotón, fresa, pomelo, uva	Ciruela, sandía, kiwi	Todas las conservas con lactosa Dátiles, higos secos, ciruelas pasas, papaya, caqui, pasas

*[a]La galactosa 1-P (Gal-1-P) se utiliza como parámetro bioquímico para el control dietético (VN ≤ 4mg/dl). *No existe acuerdo unánime acerca de la utilización de las legumbres. Probablemente la mayoría de los pacientes pueden tolerar cantidades moderadas de estos alimentos, pero es mejor no abusar en la dieta diaria.*

En el *déficit de epimerasa,* las formas «periféricas» no precisan tratamiento, pero deben ser controladas cuidadosamente. Las formas graves deben ser tratadas de por vida con dieta restrictiva en galactosa, pero, puesto que estos pacientes son galactosa-dependientes para sintetizar UDP-galactosa, es difícil conseguir el equilibrio adecuado entre aporte y necesidades[4].

EIM DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

Se conocen dos defectos genéticos del metabolismo de la fructosa: la *fructosuria esencial o benigna* por déficit de fructoquinasa y la *intolerancia hereditaria a la fructosa* por déficit de aldolasa B (Fig. 3.3). En el primer caso es un trastorno asintomático y benigno que no requiere ningún tratamiento, mientras que en la intolerancia hereditaria a la fructosa es necesario eliminar de la dieta todas las fuentes de sacarosa, fructosa y sorbitol.

Los síntomas de la intolerancia hereditaria a la fructosa se inician con la introducción de la alimentación complementaria en el lactante, cuando se incorpora a su dieta la fructosa (frutas)

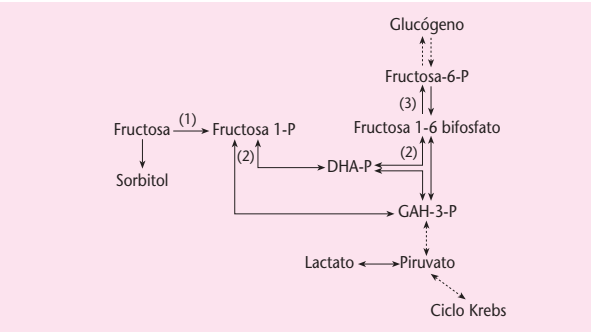

Figura 3.3. Metabolismo de la fructosa en el hígado. DHA: dihidroxiacetona; GAH: gliceraldehído; P: fosfato. (1) fructokinasa, (2) aldolasa B, (3) fructosa 1-6 bifosfatasa.

y/o la sacarosa que pueden estar presentes en los cereales comerciales. Las consecuencias del déficit de fructosa-1-fosfato-aldolasa (Tabla 3.5) se manifiestan con un daño hepático y renal muy similar al que podemos ver en la galactosemia. Desde el punto de vista clínico el lactante puede presentar ictericia y, dependiendo, de la cantidad de fructosa o sacarosa ingerida el cuadro puede evolucionar con hemorragias, ascitis, distensión abdominal, pudiendo evolucionar a un fallo hepático agudo y siendo necesario el trasplante hepático. Otras veces el cuadro clínico se acompaña de vómitos, letargia y fallo de medro y tiene una evolución más subaguda[11].

Desde el punto de vista analítico los pacientes pueden presentar: hipoglucemia, hipertransaminasemia, hipoalbuminemia, cifras bajas de colesterol y alteraciones de las pruebas de coagulación vitamina K dependientes. Asimismo pueden presentar un cuadro analítico compatible con una tubulopatía tipo Fanconi. El diagnóstico definitivo puede ser hecho por la determinación de los niveles de la enzima en biopsia del hígado del paciente sospechoso y es posible el diagnóstico en muestras de sangre seca de la mutación genética más frecuente en la raza caucásica (A149P).

El tratamento dietético de la intolerancia hereditaria a la fructosa es la exclusión de la dieta de la fructosa, sacarosa y sorbitol[4].

TABLA 3.5. EIM de los carbohidratos. Intolerancia hereditaria a la fructosa

Intolerancia hereditaria a la fructosa (↓ Aldolasa B)	
Grupo fisiopatológico	• Tipo II
Incidencia (casos/RN)	• 1/20.000
Edad Debut	• Lactancia (con el inicio de la ingesta de fructosa)
Clínica	• Síntomas agudos (vómitos, letargia, deshidratación, coma,fallo hepático agudo, disfunción tubular renal) • Síntomas crónicos (vómitos aislados, dificultad para alimentación, hepatomegalia, fallo de medro)
Tratamiento	• Eliminar de la dieta, fructosa, sacarosa y sorbitol • Vitamina C • Ácido fólico
Pronóstico y complicaciones	• Buen pronóstico con dieta estricta

La dieta debe ser estricta y mantenerse durante toda la vida sin relajación, pues incluso pequeñas cantidades de fructosa pueden llegar a ser dañinas y dar lugar a dolor abdominal y vómitos, e incluso retraso del crecimiento[11]. La ingestión diaria de todas las fuentes debe ser de 1-2 g de fructosa al día[10]. La *fructosa* de la dieta deriva de la fructosa libre, sacarosa y sorbitol. La fructosa se encuentra en estado natural en la miel (20-40%), frutas, zumos de frutas (20-40%), verduras (1-2%) y otros alimentos vegetales. El contenido en fructosa/sacarosa de la fruta y verdura varía según las condiciones de crecimiento de la planta. El almacenamiento después de la recogida también afecta el contenido de azúcar. Las patatas nuevas tienen un mayor contenido en fructosa que las viejas (0,6 g/100 g frente a 0,25 g/100 g). La fructosa se emplea con frecuencia como agente edulcorante en alimentos y medicaciones. Los jarabes de maíz ricos en fructosa se utilizan cada vez más por la industria alimentaria como agentes edulcorantes. La fructosa cristalina se recomienda como un edulcorante alternativo a la sacarosa puesto que es más dulce que el

azúcar de mesa y por ello menos calórica. Muchos productos para diabéticos se endulzan con fructosa o sorbitol.

La *sacarosa* se encuentra en la dieta como azúcar (azúcar blanco, azúcar moreno, azúcar de caña, de remolacha, azúcar glasé), jarabes (incluyendo los que se utilizan en medicinas), caramelos, postres, refrescos, y como ingrediente natural en la fruta (1-12%), zumos de frutas, y en muchas verduras y plantas (1-6%). Incluso algunas pastas de dientes contienen sacarosa[8]. El azúcar es un ingrediente mayoritario en bizcochos, galletas, postres y refrescos, pero además existen muchos otros alimentos comerciales como carnes enlatadas, salsas, sopas, galletas de aperitivo, alimentos para niños y cereales de desayuno que también contienen azúcar pero que son fuentes mucho menos evidentes. En realidad hay muy pocos alimentos manufacturados que se pueden incluir en la dieta. Los saborizantes pueden constituir otra fuente potencial de trazas de fructosa y sacarosa puesto que estos azúcares se utilizan a veces como vehículos de los primeros. El azúcar invertido se obtiene de la hidrólisis ácida de la sacarosa.

El *sorbitol* constituye otra fuente de fructosa y se encuentra en la fruta, verdura, y como agente edulcorante en alimentos dietéticos. La rafinosa y la estaquiosa son carbohidratos complejos que contienen fructosa. Se encuentran en las legumbres y en pequeñas cantidades en granos, frutos secos, semillas y vegetales. Debido a la ausencia de α-galactosidasa en el intestino humano no parece que se absorban cantidades apreciables de fructosa a partir de estos compuestos. Los polímeros de fructosa como la inulina están ampliamente distribuidos en varias plantas, como por ejemplo la alcachofa, pero tampoco son absorbidos, y sufren una fermentación bacteriana en el colon.

Solamente los vegetales que contienen predominantemente almidón, así como las verduras de hoja verde, se pueden incluir en la dieta. El cocinado provoca una pérdida de azúcares libres, y por ello las verduras cocinadas tienen un menor contenido en fructosa y son más recomendadas que las crudas[12-14].

Las fuentes de carbohidratos alternativos en la dieta de estos pacientes son la glucosa, la lactosa de la leche y derivados lácteos, y almidones permitidos. La glucosa se puede utilizar como un

edulcorante alternativo al azúcar y puede constituir también una fuente de energía útil.

Es necesario suplementar con un complejo vitamínico que contenga vitamina C, pues todas las fuentes de esta vitamina están excluidas. También es recomendable que incluya ácido fólico pues parece que aumenta la actividad de las enzimas glicolíticas, incluyendo la fructosa-1-fosfato aldolasa. Tanto la sacarosa como la fructosa y el sorbitol se usan frecuentemente como excipientes y en el recubrimiento de tabletas, así como componentes de los jarabes y suspensiones para conseguir formas agradables al paladar de los lactantes y niños. Por ello es necesario revisar los contenidos de todas las medicaciones y preguntar al farmacéutico sobre su composición detallada.

No existe acuerdo unánime sobre la composición de una dieta óptima (Tabla 3.6), en concreto respecto a los alimentos permitidos, la cantidad de fructosa ingerida que se considera segura, y la liberalización de la dieta en el niño mayor y adolescente. Algunos autores proponen que a partir de la adolescencia, cuando ha finalizado el crecimiento, se pueda dar un mayor número de verduras, pero intentar ampliar a más alimentos tiene que ser bajo vigilancia y controlando los síntomas clínicos. No obstante, la aversión de estos pacientes a los alimentos dañinos para ellos impide en general que se amplíe la gama de productos a ingerir.

En situaciones de ayuno, la mayor fuente de glucosa procede del glucógeno hepático. A medida que aumenta el período de ayuno las reservas de glucógeno se agotan, y la glucosa se sintetiza a través de la gluconeogénesis, vía que utiliza sustratos diferentes a los carbohidratos, es decir, aminoácidos (alanina), lactato, piruvato y glicerol para obtener glucosa. En la deficiencia de *fructosa-1-6 bifosfatasa* (Fig. 3.3) se produce un bloqueo en la gluconeogénesis a partir de todos los sustratos, incluido la fructosa, y los pacientes presentan durante el ayuno hipoglucemia y una marcada acidosis láctica acompañada de cetosis. En estos casos existe una dependencia exclusiva de la ingesta de glucosa (y galactosa) y de la degradación del glucógeno hepático para poder mantener unos niveles de normoglucemia en sangre[12]. Por ello, los objetivos del manejo dietético de esta deficiencia son prevenir la hipoglucemia, reducir la nece-

TABLA 3.6. Guía de alimentos para la intolerancia hereditaria a la fructosa

Alimentos	Permitidos	No recomendados
Leche y derivados	Leche entera, semi y desnatada Leche evaporada no azucarada Leche en polvo Leches fermentadas sin azúcar añadido Mantequilla, margarina Yogurt natural Quesos, requesón Disolventes instantáneos para café, té	Leche condensada Batidos de leche Helados Yogures de fruta, vainilla y saborizados Leche de soja líquida Fórmulas infantiles: Portagen, Isomil, Soylac, Alimentum Algunos quesos de untar o quesos con ingredientes añadidos (ej: frutos secos)
Carnes y pescados	Ternera, pollo, cordero, cerdo, conejo, pavo, caballo Vísceras Pescados y mariscos Jamón serrano, bacon, panceta	Carnes procesadas con azúcar, fructosa o miel añadida: pastas de carne, salchichas frankfurt, embutidos crudos curados (salami, morcillas, etc.), pastas de hígado, foie-gras, jamón cocido
Huevos	Todos	Ninguno
Frutas	Aguacate Jugo de lima Limón o jugo de limón	El resto de las frutas y productos de frutas
Verduras y legumbres (cocidas, desechar agua de cocción)	Grupo 1 (< 0,5 g fructosa/100 g): brócoli, apio, alcachofas, champiñones, patata vieja, espinacas, berros, acelgas, escarola, endibias, lentejas, mangetout Grupo 2 (0,5-1 g fructosa/100 g): espárragos, col, coliflor, calabacín, bubango, pepino, puerro, patata nueva, calabaza, rábanos, nabos, judías blancas, rojas, negras, garbanzos	Remolacha, coles de Bruselas, zanahoria, cebolla, cebolleta, batata, tomate, maíz dulce, chirivía, judías verdes, verduras en lata con azúcar añadido, mayonesa o aderezos de ensalada Guisantes, soja, judías con tomate

TABLA 3.6. Continuación

Alimentos	Permitidos	No recomendados
Pan y cereales	Arroz, trigo, centeno, avena, tapioca, sémola (variedades no integrales) Harina de maíz, trigo, arroz Pasta (blanca preferiblemente): espaguetis, macarrones, fideos Pan blanco no azucarado Crackers de crema, crackers Matzo, galletas de agua, Ryvita	Salvado, germen de trigo Todos los panes, cereales y galletas que contengan azúcar, germen de trigo o salvado (variedades integrales) Bizcochos, postres, bollería Pasta con salsa de tomate Harina de soja
Grasas y aceites	Aceites vegetales Manteca, sebo	Aderezos de ensalada comerciales Mayonesa
Azúcares y edulcorantes	Glucosa, polímeros de glucosa, jarabes de glucosa, tabletas de glucosa, dextrosa Lactosa Almidón, maltosa, maltodextrinas, extracto de malta Sacarina, aspartamo, ciclamato	Azúcar (de caña, remolacha): blanca, morena, glaseé Azúcar de fruta Fructosa, levulosa, sorbitol Licasina, isomalta, jarabe de glucosa hidrogenado Miel, mermelada, gelatina, salsas para postres Jarabe de caramelo, jarabe de arce, jarabe de maíz, melazas Caramelos, chocolates, toffes, chicles, pastillas de goma

TABLA 3.6. Continuación

Alimentos	Permitidos	No recomendados
Bebidas	Té, café, cacao Glucozade (no los de sabores de frutas), agua de soda, agua mineral Refrescos edulcorados sólo con sacarina o aspartamo (sin azúcar o saborizantes de frutas)	Tés instantáneos Chocolate para beber, bebidas de leche malteadas Jugos de frutas y/o verduras Refrescos Bebidas para diabéticos que contengan sorbitol o fructosa
Otros	Hierbas y especias Vinagre, Bovril Sal, pimienta Semillas de sésamo Semillas de girasol y calabaza (máximo 10 g/día)	Saborizante de vainilla Ketchup, salsas comerciales, sopas de sobre El resto de los frutos secos (avellanas, almendras, castañas, cacahuetes, etc.), mantequillas de cacahuete

sidad de la gluconeogénesis y proveer de buenas reservas de glucógeno. Para ello hay que evitar los ayunos prolongados y tomar comidas frecuentes ricas en carbohidratos de absorción lenta tipo almidón (70% del aporte calórico), restricción de grasas (15-20%) y un aporte proteico de un 10%. Se limitará la ingesta de fructosa, sacarosa y sorbitol sobre todo en el niño pequeño, y ante cualquier paciente en situación de estrés metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chin-To Fong. Principios de los errores congénitos del metabolismo: un ejercicio. Pediatr Rev 1996, 17: 11-16.
2. Benlloch T, Manzanares J, Díaz MªC, Moreno JM. Protocolo para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con Glucogenosis de afectación hepática fundamentalmente. An Esp Pediatr 2002; 54 (Supl 2): 30-44.
3. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage disease. J Am Diet Assoc 1993; 93: 1423-30.
4. Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (I). Acta Pediatr Esp 2001;59:424-35.
5. Fernandes J, Leonard JV, Moses SW et al. Glycogen storage disease: recommendations for treatment. Eur J Pediatr 1988: 147: 226-228.
6. Shaw V, Lawson M. Disorders of carbohydrate metabolism. En: Shaw V, Lawson M (eds.) Clinical Paediatric Dietetics. 1ª ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1994: 210-227.
7. Wolfsdorf JI, Rudlin CR, Crigler JF. Physical growth and development of children with type I glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch. Eur J Pediatr 1993; 152 (suppl 1):556-9.
8. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage disease. J Am Diet Assoc 1993; 93: 1423-30.
9. Baldellou A, Baraibar R, Briones P, Ruiz M. Protocolo para el diagnóstico y el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. An Esp Pediatr 2000; 53 (Sup): 1-9.
10. Francis D. Galactosaemia, fructosaemia and favism: dietary management. En: Francis D (ed.). Diets for Sick Children. 4ª ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1987: 335-347.
11. Mock D, Perman J, Thaler M. Chronic fructose intoxication after infancy

in children with hereditary fructose intolerance. A cause of growth retardation. N Engl J Med 1983; 309: 764-770.

12. Bell L, Sherwood WG. Current practices and improved recommendations for treating hereditary fructose intolerance. J Am Diet Assoc 1987; 87: 721-728.

13. Hack S. Hereditary Fructose Intolerance. En: Walberg Ekvall S (ed.) Pediatric Nutrition in Chronic Diseases and Development Disorders. 1ª ed. New York, Oxford University Press 1993: 353-358.

14. Martín Peña G. Contenido de azúcares. En: Martín Peña G (ed). Tabla de composición de alimentos. 1ª ed. Madrid, Nutricia 1997. p. 95-108.

4 EIM de las grasas

4.1. ALTERACIONES DE LA BETA-OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Durante los períodos de ayuno prolongado o en situaciones de gran demanda energética (ejercicio intenso, infecciones), la oxidación de los ácidos grasos va a constituir el principal combustible metabólico ya que: a) son una fuente directa de energía tanto para el músculo esquelético como cardíaco; b) en el hígado van a dar lugar a la producción de cuerpos cetónicos, que son una fuente energética auxiliar para casi todos los tejidos, incluyendo el cerebro, y c) van a proporcionar la energía suficiente para la gluconeogénesis y la ureagénesis hepática necesarias para mantener una adecuada homeostasis durante el ayuno[1] (Fig. 4.1). La obtención de energía procedente de la β-oxidación de los ácidos grasos (βOAG) se consigue de la fragmentación sucesiva de la molécula de ácido graso en pequeñas moléculas de dos carbonos, que al ser activadas por el CoA, forman acetil-CoA, que entra en el ciclo de Krebs para continuar su metabolización[2].

Cuando se interrumpe la β-oxidación, se bloquea la obtención de energía durante los episodios de ayuno prolongado con una descompensación metabólica que se caracteriza por hipoglucemia hipocetósica (fallo en la gluconeogénesis y formación de cuerpos cetónicos), hiperamoniemia (fallo en la ureagénesis), junto con una disfunción de tejidos dependientes del metabolismo lipídico que explica la cardiomiopatía y la miopatía que acompañan con mucha frecuencia a estos trastornos, debido seguramente a la toxicidad potencial de los metabolitos acumulados[3].

La sintomatología es amplísima, debiendo sospechar alteración en la βOAG en los siguientes casos: hipoglucemia hipocetósica (en los infrecuentes defectos de βOAG de cadena corta puede

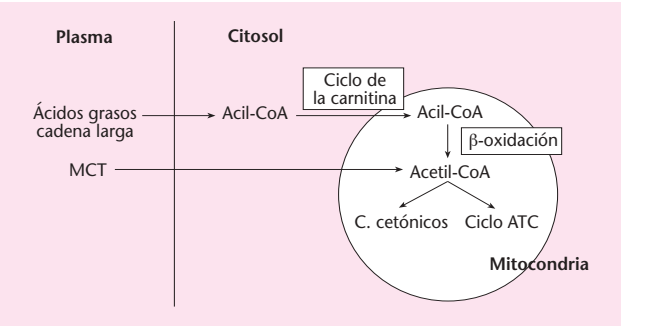

Figura 4.1. Oxidación de ácidos grasos. Los ácidos grasos de menos de 10 átomos de carbono entran libremente en la mitocondria a través de sus membranas, mientras que los ácidos grasos de cadena más larga necesitan un sistema de transporte denominado ciclo de la carnitina que abarca 3 enzimas y la carnitina. Previamente han sido activados a ésteres de CoA por medio de una acil-CoA ligasa del citosol. MCT (ácidos grasos de cadena media); C.cetónicos (cuerpos cetónicos); Ciclo ATC (ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs).

existir cetonuria), que suele ser el signo guía. El espectro clínico abarca desde fallo hepático, síndrome de Reye-like, miopatía esquelética (hipotonía, dolor muscular, rabdomiólisis), miocardiopatía dilatada, arritmias, vómitos cíclicos y muerte súbita. Esta diversidad es debida a que la deficiencia de cada enzima que actúa en los diferentes ciclos y cadenas metabólicas puede expresarse con mayor intensidad en un determinado órgano o sistema, y dependiendo del grado de deficiencia puede aparecer a cualquier edad o situación (esfuerzo, ayuno, embarazo, etc.).

El diagnóstico se realiza con la sintomatología descrita junto a la hipoglucemia, pudiendo existir acidosis, aumentos de amonio, ácido láctico, transaminasas y/o enzimas musculares (CPK). Se confirma con la determinación de: a) sangre: carnitina disminuida (en los βOAG de cadena corta esta en rango normal); aumento de los ácidos grasos libres; aumento de los ésteres de carnitina (acilcarnitinas), los cuales están alterados tanto en las fases de descompensación como en períodos intercrisis, y b) orina: acilglicinas y ácidos dicarboxílicos. Dado el patrón diferente en alguna de las enfermedades el diag-

TABLA 4.1. EIM de las grasas. Alteraciones de la β-oxidación de ácidos grasos de cadena larga y muy larga

Alteraciones de la β-oxidación[1-3] (↓ Acil-CoA de los ácidos grasos de cadena larga y muy larga)	
Grupo fisiopatológico	• Tipo III
Incidencia (casos/RN)	• 1/50.000
Edad Debut	• Lactancia • Tardía
Clínica	• Hipoglucemia • Síndrome de Reye-like • Afectación muscular • Afectación cardíaca
Tratamiento	• Dieta: prevenir períodos de ayuno • MCT • DHA si niveles bajos. Aceite de nuez • Trasplante hepático • Carnitina • Creatina: 130 mg/kg/día
Pronóstico y complicaciones	• Regular con recaídas frecuentes en procesos intercurrentes (virasis, etc.) • 25% con daño residual neurológico

nóstico de certeza debe hacerse con la determinación enzimática en fibroblastos, y se complementa con el estudio genético.

En las dos tablas 4.1 y 4.2 se expone un resumen de las características clínicas de estos cuadros.

El tratamiento de estas alteraciones se basa en minimizar la dependencia de esta vía metabólica. Esto lo conseguimos mediante:

1. Evitar el ayuno.
2. Controlar la lipólisis mediante una dieta rica en carbohidratos de absorción lenta.

   Las características de la dieta serían[4]:

- Comidas frecuentes que contengan almidón y/o carbohidratos de absorción lenta para conseguir una liberación lenta de glucosa y mantener niveles de normoglucemia. En el lac-

TABLA 4.2. EIM de las grasas. Alteraciones de la β-oxidación de ácidos grasos de cadena media

Alteraciones de la betaoxidación (↓ Acil-CoA de los ácidos grasos de cadena media)	
Grupo fisiopatológico	• Tipo III
Incidencia (casos/RN)	• 1/10.000
Edad	• Lactante > 2 años
Debut	• Formas tardías
Clínica	• Coma hipoglucémico • Hepatopatía (Reye-like) • SMSL • Enfermedad neurológica • Posibilidad de formas tardías y monosintomáticas
Tratamiento	• Dieta similar a los de cadena larga • No dar MCT
Pronóstico y complicaciones	• Similar a cadena larga

tante menor de 6 meses es necesario dar tomas nocturnas evitando ayunos superiores a 4 horas, que se irán incrementando gradualmente según tolerancia individual y bajo monitorización de los niveles de glucemia (aproximadamente 6 horas entre 6-24 meses, 8 horas para niños entre 2-6 años, y menos de 12 horas para los mayores de 6 años). Puesto que la oxidación de los ácidos grasos aumenta a medida que se prolonga el período de ayuno es esencial tomar algo a medianoche y no omitir el desayuno. El aporte energético se distribuirá con una proporción de carbohidratos entre 60-65%, grasas entre 30-35% y proteínas 10-20%.

- A partir de los 8-10 meses de edad (2 años para otros autores) se puede introducir el almidón de maíz crudo (Maizena®) a dosis de 1-2 g/kg/día.
- Las situaciones de estrés con mala tolerancia oral y riesgo de hipoglucemia como infecciones, fiebre, o durante períodos de ejercicio físico prolongado es necesario tratarlas con un régimen de emergencia[5] caracterizado por bebidas frecuentes durante el día y la noche ricas en azúcar o polímeros de glu-

cosa (Fantomalt®, Maxijul®, Polycose®) a concentraciones altas, según la edad.

- En los trastornos de los ácidos grasos de cadena media (MCAD) hay que evitar alimentos ricos en ácidos grasos de cadena media (MCT) como el coco, y sobre todo el aceite de coco, así como ciertas fórmulas infantiles ricas en MCT. En cambio, en los trastornos de los ácidos grasos de cadena larga (LCHAD) al limitar el aporte de ácidos grasos de cadena larga a un 40-60%[6] del aporte total de grasas, es necesario incorporar aceite MCT en una proporción de un 40-60% del aporte total de grasas (1-1,5 g/kg)[7]. El aceite MCT se puede utilizar para cocinar en sustitución de los aceites o grasas ordinarias. Va a proporcionar energía extra y mejora la palatabilidad de la dieta. Siempre se debe introducir lentamente. Tiene un punto de humeo bajo comparado con otros aceites, por lo cual hay que tener cuidado en que no se queme. Si se sobrecalienta adquiere un sabor amargo y un olor desagradable.
- Los pacientes con déficit de LCHAD tienen riesgo de deficiencia de ácidos grasos esenciales (EFA) y es necesario monitorizar sus niveles, así como mantener una relación linoleico/linolénico adecuada (5/1-10/1). Pese a proporcionar un 1-2% del aporte total de grasa en forma de EFA, los niveles de ácido docosahexaenoico (DHA) pueden estar bajos, por lo cual es necesario suplementar en algunos casos.
- Suplementación oral con L-carnitina[8]: en la mayoría de los trastornos de la β-oxidación los niveles plasmáticos de carnitina libre están bajos debido a la acumulación de acilcarnitinas. En los pacientes con déficit de MCAD y SCAD, los niveles de carnitina total pueden estar muy bajos debido a las pérdidas urinarias. La administración de L-carnitina a dosis de 50-100 mg/kg/día es beneficiosa para compensar estas pérdidas urinarias. En los pacientes con deficiencia de LCHAD sólo se debe administrar si los niveles plasmáticos de carnitina están bajos, ya que podría ser dañina al aumentar los niveles de acilcarnitinas tóxicas de cadena larga. También se ha propuesto el tratamiento con creatina a 150 mg/kg/día[9].

TABLA 4.3. EIM de las grasas. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) (↓ 7-dihidrocolesterol reductasa)	
Grupo fisiopatológico	• Tipo I
Incidencia (casos/RN)	• 1/20.000-40.000
Edad Debut	• Neonatal
Clínica	• Síndrome polimalformativo • Retraso mental grave • Microcefalia • Paladar ojival, fisura palatina • Fallo de medro • Cardiopatía • Ptosis palpebral • Cataratas • Anomalías genitales • Sindactilia 2-3 dedo de pie
Tratamiento	• Dieta rica en grasas saturadas • Colesterol 1.200 mg/día • Cholesterol Module® • Ácido ursodesoxicólico
Pronóstico y complicaciones	• Ligeras mejorías en el desarrollo psicomotor y no progresión del cuadro con el tratamiento con colesterol • Mal pronóstico

SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz es el más frecuente de los errores congénitos del metabolismo del colesterol. En la clínica destaca la sindactilia entre 2º y 3º dedo del pie, microcefalia, retraso mental, micrognatia y fisura palatina. Asimismo presentan con mucha frecuencia alteraciones genitales, retraso de crecimiento y malformaciones en otros órganos (riñón, pulmón, hígado, etc.) (Tabla 4.3).

El tratamiento del SLO, desde que se descubrió en 1994 su relación con el metabolismo del colesterol[10], se basa en la suplementación de la dieta con colesterol exógeno. Esto se puede conseguir a través de productos naturales ricos en colesterol (huevos,

vísceras, nata y carnes) en dosis de 50-300 mg/kg/día, o también a través de colesterol puro, mediante fórmulas magistrales farmacéuticas, que se añade a la dieta del niño[11]. Recientemente ha aparecido en el mercado un producto farmacéutico, Cholesterol Module®, que permite una dosificación exacta de la dosis de colesterol a administrar. Se puede asimismo complementar el tratamiento con la suplementación con ácidos biliares (ácido ursodesoxicólico). Se han descrito mejorías en el grado de crecimiento y una disminución de la irritabilidad en pacientes con SLO, con este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ribes A, Baldellou A, Martinez G, et al. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la b-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. An Esp Pediatr 1996; 89 (Sup): 16-21.
2. Hale D, Bennett M. Fatty acid oxidation disorders: A new class of metabolic diseases. J Pediatr 1992; 121: 1-11.
3. Peña L, Sanjurjo P. Alteraciones de la b-oxidación y del sistema de la carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A (ed.) Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. 1ª ed. Madrid, Ergon 2001: 275-94.
4. Rani Singh. Dietary managment of fatty acid oxidation defects. VIII International Congress of Inborn Errors of Metabolism- Dietitians´ Meeting. Cambridge 2000.
5. Dixon M, Leonard J. Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. Arch Dis Child 1992; 67: 1387-1391.
6. Tyni T and Pihko H. Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. Acta Paediatr 1999; 88: 237-45.
7. Gillingham M, Van Calcar S, Ney D et al. Dietary management of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency(LCHADD). A case report and survey. J Inher Metab Dis 1999; 22: 123-131.
8. Wanders RJ, Vreken P, Den Boer ME et al. Disorders of mitochondrial acyl-CoA b-oxidation. J Inher Metab Dis 1999; 22: 442-487.
9. Korenke GC, Wanders RJA, Hanefeld F. Striking improvement of mus-

cle strenght under creatine therapy in a patient with long-chain-3-hidroxyacil-CoA dehidrogenase deficiency. J Inher Metabol Dis 2003;26: 67-68.

10. Elias ER, Irons MB, Hurley AD, Tint GS, Salen G. Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). Am J Med Genet 1997;68:305-10.

11. Gozalo MJ, Pérez MJ, Herreros S, Iriarte MA,Marcotegui F, Sánchez-Valverde F. Elaboración de una suspensión oral de colesterol para el tratamiento del síndrome de Smith-Lemli-Opitz. XLV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Las Palmas de Gran Canaria, 2000,3-6 Octubre.

5 EIM de los aminoácidos y proteínas

5.1. ASPECTOS GENERALES DE LAS AMINOACIDOPATÍAS

Los 20 aminoácidos que se requieren para la síntesis proteica incluyen algunos cuyas cadenas carbonadas no se pueden sintetizar en el cuerpo (aminoácidos esenciales o indispensables) y otros, cuyos esqueletos carbonados se pueden sintetizar a partir de intermediarios comunes del metabolismo (aminoácidos no esenciales o dispensables). Los requerimientos nutricionales de proteínas se refieren a necesidades de aminoácidos esenciales así como una fuente de nitrógeno para la síntesis de los no esenciales. La mayoría del nitrógeno para la síntesis de estos últimos debe provenir de grupos amino de aminoácidos, ya que el cuerpo tiene una habilidad limitada para incorporar nitrógeno inorgánico (amonio, NH_3 y NH_4^+) a los aminoácidos. Los aminoácidos esenciales para los humanos incluyen la leucina, isoleucina, valina, lisina, treonina, triptófano, fenilalanina, metionina e histidina. La tirosina y cisteína se denominan semiesenciales porque sólo pueden ser sintetizados a partir de sus aminoácidos esenciales precursores (fenilalanina y metionina, respectivamente). En la práctica, las proteínas de la dieta aportan los 20 aminoácidos, pero el organismo puede ajustar las proporciones transfiriendo nitrógeno a los esqueletos carbonados no esenciales, y catabolizando el exceso de aminoácidos.

El pool de aminoácidos libres (Fig. 5.1) es un término que se utiliza para designar los aminoácidos que existen en el organismo de forma libre en cualquier momento, y diferenciarlos de los que están formando parte de péptidos, polipéptidos y proteínas. El tamaño de este pool en el ser humano es de aproximadamente 150 g, y el flujo de aminoácidos diario a través de él es de 400-500 g al día. Las fuentes más importantes de aminoácidos son: 1) la digestión de proteínas endógenas y péptidos secretados en el tracto gastrointestinal y su absorción posterior al tracto circula-

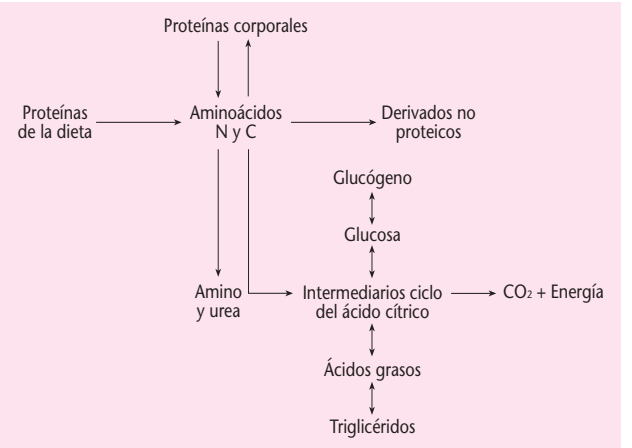

Figura 5.1. Visión general del metabolismo de las proteínas y aminoácidos. La mayoría de los aminoácidos que se mueven a través del pool de aminoácidos tienen como destino la síntesis proteica o el catabolismo con la utilización de los esqueletos carbonados (C) como fuente energética. El nitrógeno (N) es eliminado fundamentalmente como urea y amonio.

torio (alrededor de 70 g al día); 2) proteínas de la dieta tras su digestión y absorción (unos 100 g al día, dependiendo de la dieta), y 3) recambio de proteínas intracelulares o degradación (unos 230 g al día). Los destinos metabólicos más importantes de los aminoácidos incluyen: 1) su utilización para la síntesis proteica; 2) su catabolismo con excreción del nitrógeno y utilización de las cadenas carbonadas como sustratos energéticos, y 3) su utilización como precursores de la síntesis de un gran número de compuestos nitrogenados no proteicos (bases púricas y pirimidínicas, neurotransmisores y hormonas no peptídicas). Los destinos 1 y 2 son los que mueven la mayoría de los aminoácidos a través del pool.

Cada aminoácido tiene una o más vías individuales de metabolización, pero existe una ruta común en el catabolismo de los aminoácidos que es la transaminación. Consiste en transferir el grupo amino de un aminoácido a un cetoácido para formar otro aminoácido, y está catalizada por aminotransferasas. El α-ceto-

glutarato se utiliza ampliamente como aceptor de grupos amino en las reacciones de transaminación.

Un número limitado de reacciones en el organismo son capaces de liberar el grupo amino en forma de amonio, y formar un cetoácido mediante el proceso denominado desaminación. La reacción más importante está catalizada por la glutamato deshidrogenasa que cataliza la interconversión de glutamato en α-cetoglutarato y amonio. El destino del amonio liberado es específico de cada tejido: en el hígado se incorpora a urea, en el riñón se excreta como amonio urinario y en el cerebro se incorpora a glutamina.

El esqueleto carbonado de la mayoría de los cetoácidos se metaboliza a intermediarios del ciclo del ácido cítrico o de la vía glucolítica, pudiendo ser usados para la gluconeogénesis. Una vez que han entrado en las vías principales del metabolismo energético pueden ser oxidados para obtener energía, o usados para la síntesis de otros compuestos como aminoácidos no esenciales, glucosa y glucógeno, colesterol, triglicéridos y pequeñas cantidades de cuerpos cetónicos[1].

Enfermedades del metabolismo de los aminoácidos

En general, las enfermedades del metabolismo de los aminoácidos que se expresan patológicamente son las que proceden de su catabolismo, y suelen dar lugar a la acumulación de sustancias tóxicas que afectan, sobre todo, a cerebro, hígado y riñón. Las características clínicas de un defecto enzimático concreto derivan de la toxicidad específica de los metabolitos acumulados, de la deficiencia del producto, de la severidad del déficit enzimático y, en especial, de la ingesta proteica o de la liberación de aminoácidos endógenos del catabolismo proteico. Por ello, el tratamiento dietético tendrá como objetivo[2, 3]:

1. Limitar la ingesta del o de los aminoácidos cuya vía metabólica está afectada hasta un requerimiento mínimo que proporcione una adecuado crecimiento y desarrollo. Tenemos que jugar con cantidades de aminoácidos muy ajustadas, ya que puede ser tan perjudicial una baja ingesta, sobre todo

cuando son aminoácidos esenciales, como un exceso de consumo al tratarse de precursores de metabolitos tóxicos.

2. En otras ocasiones va a ser necesario suplementar la dieta con diferentes aminoácidos debido a fallos en la síntesis de alguno de ellos, o bien a un consumo excesivo o a pérdidas urinarias o intestinales de éstos.

Los requerimientos individuales de aminoácidos son difíciles de determinar porque se puede conseguir un crecimiento y desarrollo óptimos bajo una amplia gama de ingesta. Una dieta baja en proteínas debe proveer por lo menos la cantidad de proteínas, nitrógeno y aminoácidos esenciales mínima que consiga un adecuado crecimiento. Las recomendaciones proteicas más ampliamente usadas son las de la FAO/OMS, y están basadas en una ingesta de alimentos con proteínas de alto valor biológico (leche o huevos) y con una digestibilidad del 100% para asegurar un aporte suficiente de aminoácidos esenciales. Están calculadas para cubrir las necesidades de más del 97% de la población general, y por ello pueden suponer, en ocasiones, un consumo mayor del necesario, incluso en pacientes afectos de EIM. En revisiones posteriores[4, 5], basadas en observaciones sobre ingestas en relación con el crecimiento y estudios de balance nitrogenado, se ha visto que los requerimientos de proteínas en el lactante y en el niño son un 27-35% y un 17-20% respectivamente menores que las estimaciones de la FAO/OMS (Tabla 5.1). Hay que tener en cuenta también que el mínimo proteico indispensable para la vida puede ser mucho menor que el necesario para alcanzar el potencial genético de crecimiento máximo.

El manejo dietético incluye[3]:

- Limitar cuantitativamente el aporte proteico de forma individualizada, dependiendo de la edad, velocidad de crecimiento y actividad de enzima residual. En las formas severas pueden no llegar a tolerar más de 0,75 g/kg de proteínas naturales. Siempre va a ser necesario buscar el techo de tolerancia individual de acuerdo a los niveles plasmáticos y de eliminación del ácido orgánico correspondiente, equilibrio ácido-base, niveles de amonio y cuerpos cetónicos. La tolerancia proteica va a depender de la actividad de la enzima residual para el

TABLA 5.1. Requerimientos de proteínas según la edad, expresados en g/kg/día

Edad	Nivel seguro FAO/WHO/ONU 1985	Niveles seguros revisados[4] 1996
Meses		
0-1	–	2,69
1-2	–	2,04
2-3	–	1,53
3-4	1,86	1,37
4-5	1,86	1,25
5-6	1,86	1,19
6-9	1,65	1,09
9-12	1,48	1,02
Años		
1-1,5	1,26	1,0
1,5-2	1,17	0,94
2-3	1,13	0,92
3-4	1,09	0,9
4-5	1,06	0,88
5-6	1,02	0,86
6-7	1,01	0,86
7-8	1,01	0,86
8-9	1,01	0,86
9-10	0,99	0,86
Niñas		
10-11	1,0	0,87
11-12	0,98	0,86
12-13	0,96	0,85
13-14	0,94	0,84
14-15	0,9	0,81
15-16	0,87	0,81
16-17	0,83	0,78
17-18	0,8	0,77
Niños		
10-11	0,99	0,86
11-12	0,98	0,86
12-13	1,0	0,88
13-14	0,97	0,86
14-15	0,96	0,86
15-16	0,92	0,84
16-17	0,9	0,83
17-18	0,86	0,81

desorden específico, el grado de crecimiento, la edad y el sexo. La limitación de la ingesta proteica nos obliga a:

- Aumentar la ingesta calórica para conseguir un ahorro proteico máximo y evitar que las proteínas se empleen como fuente energética. Por ello es importante también evitar los ayunos largos. Las dietas bajas en proteínas pueden ser deficitarias en energía debida a la restricción dietética a la que están sometidas. Esto debe ser evitado ya que una inadecuada ingesta energética da lugar a un crecimiento pobre y a un mal control metabólico, con aumento del catabolismo proteico endógeno que implica un aumento de la producción de metabolitos tóxicos. Las necesidades energéticas las cubriremos con los alimentos naturales con bajo o nulo contenido proteico, alimentos manufacturados con bajo contenido proteico (p. ej., pasta, pan, galletas especiales) y con los suplementos energéticos tipo polímeros de glucosa y/o emulsiones de grasa.
- Aumentar en lo posible la proporción de la proteína de alto valor biológico hasta un 70% del total proteico si fuera posible. En una dieta baja en proteínas, la fuente teórica de éstas debe ser principalmente de alto valor biológico, pero muchas veces esto no es posible porque se puede dar una mayor cantidad de alimentos y de mayor contenido calórico por gramo de proteína si utilizamos alimentos con proteínas de bajo valor biológico. Por ello es importante asegurarse que la dieta sea lo más variada posible (patatas, legumbres, cereales, pasta, arroz) para que exista un aporte adecuado de todos los aminoácidos esenciales, y no se limite la síntesis proteica. Si la tolerancia proteica es suficientemente generosa, se pueden dar proteínas de alto valor biológico para mejorar la calidad de la dieta.
- Vigilar los posibles efectos secundarios ligados a una ingesta proteica permanentemente limitada, sobre todo déficit de determinadas vitaminas (B_{12}, niacina, ácido fólico), oligoelementos (calcio, zinc, hierro, selenio) y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, pues puede ser necesario suplementarlos[6]. Los suplementos de vitaminas y minerales suelen

ser esenciales a medida que la ingesta proteica está severamente afectada. El hierro, cobre, zinc, calcio y vitaminas B son las que se afectan fundamentalmente. Se puede conseguir una ingesta adecuada de vitamina A y C proveniente de frutas y verduras. Tanto la dieta como los suplementos deben proveer juntos las RDA para vitaminas y minerales. Maxivit Pediátrico® constituye un buen suplemento. Se puede añadir al biberón de fórmula a la dosis requerida, y para niños mayores se puede dar como una pasta en una cuchara. Para enmascarar el mal sabor de la pasta se puede saborizar con miel, mermelada, puré de fruta; es necesario dar después líquidos para diluir la mezcla hiperosmolar. Es importante una valoración periódica de los niveles plasmáticos de vitaminas, minerales y elementos traza. Se deben dar suplementos de flúor porque la mayoría de las dietas tienen un alto contenido en azúcar.

- Controles periódicos de los parámetros de carencia: niveles de proteínas de vida media corta (prealbúmina, proteína transportadora de retinol), balances nitrogenados, sintomatología típica (velocidad de crecimiento, alteraciones en piel y mucosas, etc.) Esto se debe realizar bajo examen clínico (pelo y piel, fijándose específicamente en signos de déficit proteico como eczemas), examen antropométrico, valoración bioquímica (cuantificación de aminoácidos, electrólitos, albúmina) y valoración dietética regular.
- A veces es necesario complementar el aporte proteico con preparados especiales para cada enfermedad, que contienen todos los aminoácidos esenciales excepto el que o los que la vía metabólica está afectada. Estos productos dietéticos industriales están diseñados para coadyuvar en el manejo terapéutico de estos trastornos y evitar el acúmulo de productos tóxicos. Al carecer de determinados aminoácidos esenciales no pueden propiciar anabolismo por ellos solos, por lo que siempre se tienen que utilizar en combinación con otros productos o alimentos naturales que contengan los aminoácidos esenciales de los que carecen. Por esta misma razón, tampoco deben ser utilizados como única fuente proteica en determinadas situaciones de descompensación aguda que cursen con hipera-

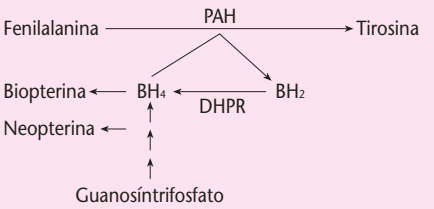

Figura 5.2. Metabolismo de la fenilalanina (PAH: fenilalanina hidroxilasa; DHPR: dihidrobiopterin-reductasa; BH4: tetrahidrobiopterina; BH2: dihidrobiopterina).

moniemia puesto que se convierten en una fuente nitrogenada tóxica.

Son de utilidad sobre todo durante el período de lactante precoz en donde son máximos los requerimientos de proteínas por kilogramo de peso, y donde una dieta restringida en proteínas naturales puede no llegar a cubrir las necesidades de nitrógeno. Sin embargo, cada vez son más los casos en los que se consigue aportar los mínimos proteicos con lactancia materna o leche de fórmula añadiendo sólo un suplemento calórico. En niños mayores de un 1-3 años, muchas veces no es necesario su uso.

5.2. HIPERFINILALANINEMIAS. FENILCETONURIA

La fenilalanina (Phe) es un AA esencial que por acción de la fenilalanina hidroxilasa (PAH) se metaboliza a tirosina; esta reacción requiere como cofactor la tetrahidrobiopterina (BH_4) que se convierte en dihidrobiopterina (BH_2) en la citada reacción. La BH_4 se regenera por acción de la enzima dihidrobiopterina reductasa (DHPR), y en su síntesis a partir de guanosín trifosfato intervienen varias enzimas (Fig. 5.2). La deficiencia de PAH o de las enzimas que intervienen en la síntesis y regeneración de la BH_4 ocasionan hiperfenilalaninemia, la cual se define por concentraciones sanguíneas superiores de forma persistente a 150 μmol/L (2,5 mg/dl).

Desde el punto de vista clínico las hiperfenilalaninemias se clasifican arbitrariamente en función de las concentraciones de Phe en el momento del diagnóstico y de su tolerancia clínica, es decir, la cantidad de Phe dietética que mantiene sus concentraciones sanguíneas dentro de los límites aceptables. Se distinguen tres formas.

- Fenilcetonuria clásica (PKU): las concentraciones plasmáticas al diagnóstico son >1.200 μmol/L (>20 mg/dl) y la tolerancia inferior a 350-400 mg/día. La actividad residual de PAH es inferior al 5%.
- Hiperfenilalaninemia moderada: concentraciones iniciales de Phe entre 360 y 1.200 μmol/L (6-20 mg/dl), y tolerancia de 350-600 mg/día. La actividad residual de PAH es del 10%.
- Hiperfenilalaninemia benigna: concentraciones iniciales de Phe <360 μmol/L (<6 mg/dl), y que no requieren restricción dietética de Phe. La actividad residual de PAH oscila entre 10 y 35%.

Esta clasificación es útil conceptualmente aunque en la práctica se acepta que todo paciente que precise dieta es PKU y los que no la precisan padecen hiperfenilalaninemia benigna. Actualmente, con la determinación de las mutaciones cada paciente queda clasificado en un tipo de hiperfenilalaninemia.

La PKU es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia de 1/15.000 recién nacidos. La incidencia de la hiperfenilalaninemia es algo superior en el área mediterránea (1/12.000 recién nacidos). Esta enfermedad tiene todas las características para ser incluida dentro de los programas de cribaje neonatal, y de hecho en España se hace a toda la población desde hace 25 años.

La clínica de la forma clásica no diagnosticada es la de un recién nacido normal que evoluciona favorablemente hasta los 6-8 meses de edad que inicia un cuadro de retraso psicomotor que va intensificándose, evolucionando a convulsiones (síndrome de West), hiperactividad y conducta psicótica con agresividad, tendencias destructivas y automutilaciones. Si una vez diagnosticados y tratados abandonan la dieta por encima de los 4-6 años, la clínica no es tan grave aunque tienen alteraciones del

TABLA 5.2. EIM de los aminoácidos y proteínas. Fenilcetonuria

Hiperfenilalaninemias (Fenilcetonuria)[3, 7] (↓ Fenilalanina hidroxilasa)	
Grupo fisiopatológico	• Tipo II
Incidencia (casos/RN)	• 1/15.000-20.000
Edad Debut	• Screening neonatal: diagnóstico presintomático • Clínica espontánea: 6-8 meses
Clínica	• Retraso mental grave • Microcefalia • Epilepsia • Eczema • Hiperactividad • Rasgos psicóticos
Tratamiento	• Dieta baja en fenilalanina • Suplemento de tirosina
Pronóstico y complicaciones	• Fetopatía en madres embarazadas con fenilcetonuria • Importancia de que el screening neonatal sea universal

comportamiento, de la psicomotricidad, del sueño y cociente intelectual inferior al de los hermanos, con alteraciones en EEG y en resonancia magnética. Los pacientes con hiperfenilalaninemia benigna son asintomáticos, aunque actualmente se está describiendo que pueden tener una incidencia más elevada con respecto a la población general de problemas de sueño, atención y cociente intelectual algo inferior. Además, las mujeres hiperfenilalaninémicas podrían tener hijos con disfunción cerebral mínima dado que el gradiente de Phe en placenta es el doble en el lado fetal, y concentraciones fetales de 12-14 mg/dl podrían ser la causa (Tabla 5.2)[3, 7].

El diagnóstico se efectúa con la determinación de AA en sangre, tras 3 días de dieta libre. Junto con el aumento de Phe se halla una disminución de la concentración de tirosina y normalidad del resto de AA. En orina se hallan concentraciones elevadas de Phe y de sus ácidos orgánicos derivados: fenilpirúvico, feni-

lacético, etc. Los defectos del cofactor BH_4 se diagnostican con la determinación de DHPR (sangre total en papel de filtro) y en orina, con la determinación de las concentraciones de biopterina y neopterinas, así como su cociente; estos defectos constituyen entre el 1 y 3% del total de las hiperfenilalaninemias PKU. Dado que la PAH sólo es posible determinar en biopsia hepática, esta prueba no se realiza y se pasa directamente al estudio de las mutaciones.

Los niveles elevados de fenilalanina son neurotóxicos y dan lugar a retraso mental y motor. Es necesario el diagnóstico temprano y la puesta en marcha de un tratamiento precoz para asegurar un adecuado porvenir y evitar el retraso mental. En España los programas de detección precoz se iniciaron a partir del año 1968, y actualmente existe una cobertura nacional que abarca el 99% de la población de recién nacidos[8].

Todo recién nacido que con una ingesta proteica de 2-3 g/kg/día tenga unos niveles plasmáticos de Phe capaces de producir lesiones del SNC debe ser sometido a tratamiento dietético lo antes posible (valores normales 40-100 μmol/l [0,6-1,6 mg/dl]). Sin embargo, no existe un acuerdo unánime sobre a partir de qué niveles es necesario iniciar un tratamiento dietético, ni tampoco sobre los niveles óptimos de Phe que es deseable mantener en las diferentes edades[9]. En la tabla 5.3 se recogen las recomendaciones de los diferentes grupos de trabajo que han sido publicadas[10-13].

Los lactantes con unos niveles de Phe menores a los requeridos para iniciar un tratamiento dietético serán revisados para asegurar que sus niveles de Phe no aumentan significativamente a medida que aumenta el contenido proteico en la dieta, sobre todo al iniciar la alimentación complementaria:

- Niveles de Phe < 100 μmol/l (1,6 mg/dl): alta.
- Niveles de Phe >100 μmol/l (1,6 mg/dl): repetir niveles cuando inicie el beikost:
  - > de 150 μmol/l (2,5 mg/dl) debe continuar revisándose regularmente.
  - > 360 μmol/l (6 mg/dl) probablemente será necesario iniciar tratamiento dietético.

TABLA 5.3. Recomendaciones para el tratamiento de la fenilcetonuria. Unidades en mmol/l (mg/dl)

Recomendaciones	Grupo Inglés, 1993	Grupo Alemán, 1999	Grupo Americano, 2001
Inicio del tratamiento*	Phe > 400 (>6,6)	Phe ≥ 600 (≥ 10)	Phe 420-600 (7-10)
Niveles de Phe deseados			
Preescolares (0-5 años)	120-360 (2-6)	40-240 (0,7-4)	120-360 (2-6)
Escolares (5-10 años)	120-480 (2-8)	40-240 (0,7-4)	120-360 (2-6)
Adolescentes	120-700 (2-11,6)	40-900 (0,7-15)	120-600 (2-10)
Adultos	120-900 (2-15)	≤ 1.200 (20)	120-900 (2-15)
Embarazadas	60-250 (1-4)	60-250 (1-4)	120-360 (2-6)
Frecuencia de monitorización de los niveles de Phe	0-4 años: c/sem. 4-10 años: c/2 sem. 10 años: c/mes	0-1 año: c/1-2 sem. 1-9 años: c/2-4 sem. 10-15 años: c/mes > 15 años: c/2-3 meses	0-1 año: c/sem 1-12 años: c/2 sem. > 12 años: c/mes

**El tratamiento se debe iniciar lo antes posible (en los primeros 7-20 días de vida).*

TABLA 5.4. Plan dietético para reducir los niveles iniciales de fenilalanina

Niveles iniciales de Phe, μmol/l (mg/dl)	Número de días sin Phe	Volumen de fórmula exenta de Phe
> 2.500 (41,6)	5	60 ml x 5
2.000-2.500 (33,3-41,6)	4	60 ml x 5
1.500-2.000 (25-33,3)	3	45 x 5
1.000-1.500 (16,6-25)	2	45 x 5
500-1.000 (8,3-16,6)	1	30 x 5
360-500 (6-8,3)	0	30 x 5

Los niveles plasmáticos de Phe disminuyen aproximadamente a un ritmo de 400 μmol/l/día (5-10 mg/día).

También es necesario el seguimiento de las mujeres con hiperfenilalaninemia benigna debido al riesgo durante el embarazo de unos niveles elevados de Phe sobre el feto.

Manejo dietético inicial

Objetivo: disminuir los niveles de Phe a un rango seguro (120-360 μmol/l; 2-6 mg/dl) lo más rápidamente posible. Según los niveles de Phe hacer un plan dietético para reducir los niveles. Esto requiere normalmente estar unos días sin Phe (Tabla 5.4), utilizando para ello una fórmula exenta de fenilalanina (XP Analog®, XP Analog LCP®, Phenil-free®) y estimando unas cantidades iniciales de 150 ml/kg/día.

Puesto que la Phe es un aminoácido esencial que se requiere para un normal crecimiento y desarrollo, después de los días necesarios de una fórmula exenta de fenilalanina (F. exenta Phe) es necesario añadir a la dieta una determinada cantidad de Phe para mantener unos niveles plasmáticos de Phe dentro de un rango seguro. Las fuentes de Phe se obtendrán de la leche materna o de una leche de fórmula.

1. Lactante alimentado con lactancia materna

Dar 5 tomas diarias:

1. Medir la cantidad de fórmula exenta de fenilalanina (Tabla 5.3), seguido de

2. Lactancia materna a demanda. El número de puestas al pecho debe ser a demanda y sin límite.

2. Niños alimentados con leche de fórmula

Inicialmente se reintroduce 200 mg de Phe (50-70 mg/kg/día) a partir de una fórmula para lactantes tipo I (la mayoría contienen 20 mg de Phe por cacito), que se irá ajustando según tolerancia individual. Si el niño pesa menos de 3 kg se empezará por 50 mg/kg/día. Normalmente se divide la cantidad en 5 tomas, que se dan de la siguiente manera:

1. La cantidad medida de fórmula I, seguido de
2. Fórmula exenta de Phe a demanda.

El motivo de elegir 5 tomas es asegurar que el lactante se toma la cantidad necesaria de Phe. Cualquier toma adicional se dará sólo en forma de fórmula exenta de Phe.

Manejo posterior

Control de los niveles plasmáticos de Phe

Objetivo: mantener los niveles plasmáticos de Phe en límites seguros (Tabla 5.3) para prevenir el retraso mental debido a la toxicidad de la fenilalanina, y a su vez evitar el retraso del crecimiento debido a un aporte deficiente de fenilalanina.

Pacientes recientemente diagnosticados

1. Alimentados a pecho:
   - Phe < 120 μmol/l (<2 mg/dl): ↓ 75 ml/día F. exenta de Phe (15 ml x 5).
   - Phe 120-360 μmol/l (2-6 mg/dl): no hacer cambios.
   - Phe > 360 μmol/l (>6 mg/dl): ↑ 75 ml/día F. exenta de Phe (15 ml x 5)

   Un aumento de la ingesta de F. exenta de Phe reducirá la ingesta de leche materna y por tanto de fenilalanina, mientras que una reducción conlleva un aumento de la ingesta de leche materna y, por tanto, de fenilalanina
2. Alimentados con fórmula:

- Phe < 60 μmol/l (< 1 mg/dl): ↑ 50-100 mg Phe/día.
- Phe 60-120 μmol/l (1-2 mg/dl): ↑ 50 mg Phe/día.
- Phe 120-360 μmol/l (2-6 mg/dl): no cambios.
- Phe 360-600 μmol/l (6-10 mg/dl): ↓ 50 mg Phe/día.
- Phe > 600 μmol/l (>10 mg/dl): ↓ 50-100 mg Phe/día.

Una vez que se ha establecido el control de Phe no es necesario alterar la dieta por unos niveles aislados altos o bajos de Phe. Se deben repetir los niveles una semana después y si permanecen fuera de un rango aceptable, entonces se llevará a cabo los cambios dietéticos oportunos.

3. Pacientes PKU ya establecidos. En estos casos los niveles de Phe se deben interpretar considerando situaciones como enfermedad intercurrente, el peso (particularmente la pérdida o la ganancia), ingesta de energía y de suplemento proteico libre de aminoácidos. Mientras los lactantes estén exclusivamente alimentados a pecho o con fórmula se harán los cambios en la dieta según lo expuesto arriba, pero una vez que estén tomando fenilalanina de alimentos sólidos:
   - Phe < 60 μmol/ l (<1mg/dl): ↑ 50-100 mg Phe/día.
   - Phe 60-120 μmol/ l (1-2 mg/dl): ↑ 50 mg Phe/día.
   - Phe en niveles aceptables: no cambios.
   - Phe > rango aceptable para la edad: ↓ 25-50 mg Phe/día.

Introducción de alimentos sólidos

La alimentación complementaria se recomienda entre los 4-6 meses de edad, y sigue los mismos principios básicos que una introducción habitual de un lactante normal, con una progresión gradual a la dieta del adulto. Tanto la distribución calórica de los macronutrientes como las necesidades de vitaminas y minerales no varían respecto a un niño no afecto de PKU.

Puesto que la mayoría de los alimentos contienen proteínas en diversa cantidad y calidad, y por tanto fenilalanina, la dieta de estos pacientes requiere una restricción de proteínas naturales y que contenga la cantidad de fenilalanina necesaria para un correcto crecimiento y desarrollo. La cantidad de Phe que se administra en la dieta se calcula mediante cantidades específicas de alimentos con un contenido proteico moderado, como los cereales, pata-

tas y verduras. Estas cantidades se calculan por medio de un sistema de intercambios, de manera que un alimento se puede intercambiar por otro que contenga la misma cantidad de fenilalanina. Algunos países utilizan intercambios de 50 mg de Phe (Reino Unido), y otros de 15 mg, y calculan el contenido de Phe de la mayoría de los alimentos de la dieta. Otra alternativa es calcular cada miligramo de Phe que se administra en la dieta. Cada sistema tiene sus propias limitaciones y no existen estudios que comparen la efectividad de los diferentes regímenes dietéticos[14, 15].

Un sistema práctico para describir la dieta sería el sistema de luces del semáforo donde el rojo representa los alimentos que no se pueden ingerir, el ámbar los alimentos que se pueden tomar en cantidades controladas (p. ej., cantidad de alimento o intercambio que contiene 50 mg de fenilalanina) , y el verde los alimentos que se pueden ingerir en cantidades normales, evitando un abuso excesivo. En la tabla 5.5 se detallan los tres grupos.

Para la introducción de la alimentación complementaria primero se inician los sólidos con bajo contenido en Phe. Se les debe dar después de la F. exenta de Phe y el pecho. Una vez que estén tomando los sólidos con bajo contenido en Phe, las tomas de pecho o de fórmula normal pueden empezar a sustituirse por sólidos que contengan Phe.

Ante la limitación en la ingesta de proteínas de alta calidad biológica es necesario utilizar fórmulas comerciales formadas por mezclas de aminoácidos pero exentas de fenilalanina. Existen diferentes preparados en el mercado que varían su contenido de aminoácidos/100 g de productos, así como el contenido de vitaminas y minerales, para adecuarlos a las necesidades según la edad y situación. Estos sustitutos de proteínas son un componente integral para el éxito del tratamiento de la PKU pues suministran cerca del 75-85% (excepto Phe) de los requerimientos proteicos[16, 17]. Existen diferentes tipos según su composición[14]:

1. Hidrolizados de proteínas en polvo.
2. Aminoácidos en polvo: con o sin carbohidratos, y sin vitaminas ni minerales.
3. Aminoácidos en polvo: con carbohidratos añadidos, con o sin grasas, vitaminas y minerales.

TABLA 5.5. Guía de alimentos para la fenilcetonuria

LISTA ROJA – STOP! *(Alimentos no permitidos – alto contenido en fenilalanina)*	LISTA ÁMBAR – VAYA CON CUIDADO! *(Alimentos que contienen fenilalanina en cantidad moderada. Se deben tomar con precaución y en cantidades controladas y pesadas)*	LISTA VERDE – ADELANTE *(Alimentos que contienen pequeñas cantidades de fenilalanina. Se pueden tomar en cantidades normales pero nunca en exceso)*
Carne: todo tipo (ternera, cordero, cerdo, jamón, bacon, pollo, pato, faisán, ganso, conejo, vísceras, salchichas, carne enlatada, carne picada y cualquier producto que contenga carne) **Pescados:** todo tipo (frescos, congelados, enlatados) incluyendo los mariscos **Huevos:** todo tipo **Quesos:** todos, incluyendo los de untar **Frutos secos** **Pan, harinas, bizcochos y galletas normales** **Soja:** todos los productos hechos con soja **Aspartamo:** edulcorante artificial que contiene fenilalanina (los alimentos y bebidas que los contienen aparece en su composición: *edulcorante artificial, aspartamo o Edulcorante artificial E951*)	**Lácteos:** leche, crema de leche, nata **Verduras, tubérculos y legumbres:** patatas, batata, brócoli, coles de Bruselas, espinacas, espárragos, guisantes, maíz (mazorca o dulce en lata) **Cereales y arroz** **Frutas:** aguacate, plátano, maracayá (fruta de la pasión)	**Frutas:** la mayoría (fresca, en lata, cruda o en almíbar): manzanas, peras, naranjas, mandarinas, nectarinas, kiwis, piña, uva, melocotones (no secos), albaricoques frescos o secos, fresas, frambuesas, cerezas, arándanos, higos (frescos, no secos), ciruelas, guayaba, melón, sandía, papaya, mango, lichis, pasas, limones, lima **Verduras:** acelgas, chicoria, alcachofas, apio, ajo, bubango (calabacín), berenjena, berros, cebolla, col, coliflor, endibias, judías verdes, lechuga, pepino, puerros, pimiento, rábano, tomate, perejil y hierbas aromáticas **Cereales:** Maizena®, tapioca, polvos de natillas (no los instantáneos) **Grasas:** mantequilla, margarina (no las que contengan lenche), sebo, manteca, grasas vegetales y aceites **Bebidas:** agua, agua mineral, soda, refrescos de limón, de frutas, de té, Coca-Cola, café negro y jugos de frutas. Las variedades light de refrescos contienen contienen muchas de ellas ellas aspartamo **Miscelánea:** azúcar (blanca, morena, glasé), glucosa, mermelada, miel, sirope, sirope de arce, esencias y colorantes (vainilla, menta, almendra, cochinilla). Sal, pimienta, vinagre, mostaza, salsa de menta, crema tártara, curry en polvo, hierbas y especies, bicarbonato, levadura en polvo, caramelos de cristal, algodón de azúcar

4. Cápsulas y tabletas de aminoácidos: sin carbohidratos, vitaminas ni minerales añadidos.
5. Barras de aminoácidos: sin vitaminas ni minerales.

Es importante ofrecerle al paciente diferentes posibilidades, pero no existe criterio para definir la composición ideal, y existen pocos datos que comparen las diferentes presentaciones evaluando los efectos en las concentraciones plasmáticas de Phe, crecimiento, bioquímica, apetito, ingesta de nutrientes y la aceptabilidad general. Los sustitutos de proteínas con carbohidratos añadidos, con o sin grasas, vitaminas y minerales suelen ser los de elección. Son fáciles de preparar y aseguran una adecuada ingesta de vitaminas y minerales. Sin embargo son voluminosos, muy calóricos y se necesita una gran cantidad para alcanzar los requerimientos de aminoácidos. Los sustitutos modulares de aminoácidos, menos calóricos y más fáciles de tomar algunos de ellos[18], tienen el inconveniente de no estar enriquecidos en vitaminas y minerales que es necesario suministrar.

Es esencial asegurar que exista una ingesta proteica adecuada (suplementos proteicos libres de Phe + proteínas naturales de los alimentos). Los requerimientos de proteínas son mayores que los recomendados para la población normal (aunque hay autores que consideran que los niños con PKU tienen los mismos requerimientos proteicos que los niños sanos)[19]. Esto es debido al carácter sintético de los suplementos proteicos, que disminuyen la biodisponibilidad, e intentar evitar el catabolismo proteico. Se ha comprobado que tras la ingesta de estos sustitutos proteicos hay un aumento mayor y más rápido en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos, seguido de una disminución más rápida. Esto conlleva a una mayor pérdida de aminoácidos, y es por ello por lo que se recomienda que los suplementos proteicos se dividan, como mínimo, en tres tomas a lo largo del día combinados con la ingesta de proteínas naturales.

Existen también en el mercado una serie de preparados alimentarios bajos en proteínas (pan, pastas, harinas, galletas, sustitutos de huevo) que se pueden tomar con libertad y que proporcionan variedad y fuente de energía a la dieta (no están financiados por el Sistema Nacional de Salud ni por los Autonómicos).

Manejo durante enfermedad intercurrente

En situaciones en las que se reduce la ingesta o existe un aumento de los requerimientos energéticos por diferentes motivos (enfermedad aguda, intervención quirúrgica, apetito escaso, etc.) se puede producir un aumento de los niveles de Phe procedentes del catabolismo endógeno. Durante estos períodos es necesario una dieta rica en energía y baja en Phe para ayudar a prevenir un aumento excesivo de Phe en sangre. Las medidas a adoptar en estos casos serían:

- Disminuir la ingesta de proteínas naturales. En el lactante se disminuye el número de cacitos de la fórmula para lactantes que esté tomando, y se sustituyen por cacitos de la F. exenta de Phe. En el niño mayor puede ser necesario reducir el número normal de intercambios de Phe, que se irán aumentando posteriormente a medida que mejora el paciente y va recuperando apetito.
- Continuar con el suplemento libre de proteínas para promover la síntesis proteica, pero sin forzar las tomas ya que podría provocar un rechazo del preparado incluso cuando ya se encuentre bien.
- Aumentar la ingesta de energía añadiendo polímeros de glucosa a los líquidos, incluyendo la fórmula libre de fenilalanina. Por ejemplo, durante un episodio de gastroenteritis puede ser necesario el uso de rehidratación oral durante 12-24 horas. En estos casos se puede añadir polímeros de glucosa: en menores de un año se añaden 10 g (2 cacitos) de polímeros de glucosa en 200 ml de solución de rehidratación oral (solución de carbohidratos 10%), y en mayores de 1 año 20 g (4 cacitos) de polímeros de glucosa en 200 ml de solución de rehidratación oral (solución de carbohidratos al 15%).
- Procurar que tome abundantes líquidos.
- Ofrecer alimentos a demanda. No forzar la alimentación.

Fenilcetonuria materna

Es necesario un control estricto de los niveles de Phe tanto en el período preconcepcional como durante el embarazo para prevenir el riesgo de daño fetal o embriopatía por fenilcetonuria mater-

TABLA 5.6. Recomendaciones de la AAP sobre PKU materna

1. Todas las mujeres en edad fértil que tengan unos niveles elevados de fenilalanina, incluyendo las que padecen PKU y formas ligeras de hiperfenilalaninemia, deben ser identificadas y aconsejadas sobre los riesgos que presenta la fenilcetonuria materna sobre el feto cuando los niveles de fenilalanina no estén controlados durante el embarazo
2. Las mujeres con hiperfenilalaninemia que son incapaces o no desean mantener unos niveles de Phe en rango óptimo (1-4 mg/dl) para el embarazo, se les debe aconsejar sobre métodos seguros de anticoncepción, incluyendo la ligadura de trompas si lo demanda
3. Las mujeres con hiperfenilalaninemia que conciben con unos niveles sanguíneos de Phe mayores de 4-6 mg/dl, se les debe informar sobre los riesgos para el feto, y realizar una ecografía selectiva para detectar anormalidades fetales (CIR, microcefalia, cardiopatía). Se debe considerar la interrupción del embarazo en aquellas mujeres que conciban con unos niveles que se consideran asociados a un alto riesgo fetal (> 15 mg/dl; > 900 mmol/l)
4. Las mujeres que dan a luz niños con características de fetopatía por fenilcetonuria materna sin una causa conocida, se les debe descartar una hiperfenilalaninemia

na (retraso de crecimiento intrauterino, microcefalia, retraso psicomotor, cardiopatías congénitas), debido al efecto teratogénico de la fenilalanina. Esto se debe a que existe un gradiente positivo transplacentario maternofetal de aminoácidos, de manera que el feto está expuesto a unas concentraciones mayores de fenilalanina que la madre.

Las mujeres afectas de PKU deben conocer los riesgos del embarazo y la necesidad de planear éste[20, 21] con un control estricto desde una edad temprana. Se recomienda una monitorización de los niveles de fenilalanina de 1-2 veces por semana para mantener unos niveles de Phe entre 60 y 240 µmol/l (1-4 mg/dl) como mínimo 3 meses antes de la concepción, y posteriormente durante todo el embarazo. El Comité de Genética de la Academia Americana de Pediatría ha elaborado recientemente unas recomendaciones sobre fenilcetonuria materna que se recogen en la tabla 5.6[22]. Dependiendo de la tolerancia previa, se inicia una dieta con 250-500 mg de fenilalanina (6 mg

Phe/kg/día) que se irá ajustando según los niveles de Phe. Durante la segunda mitad del embarazo la tolerancia a la fenilalanina aumenta debido a que el feto crece rápidamente y metaboliza la fenilalanina, y a un aumento de la síntesis proteica. Esto nos va a permitir aumentar la ingesta de Phe y disminuir la cantidad de suplemento proteico requerido. El suplemento de proteína libre de fenilalanina a utilizar es idealmente uno que contenga todo el rango de vitaminas y minerales necesarios para no tener que emplear suplementos adicionales. A veces hay que aumentar la cantidad, una vez que la mujer se ha quedado embarazada, para alcanzar una ingesta proteica (proteínas naturales + suplemento proteico libre de Phe) de aproximadamente 70 g diarios.

En las etapas tempranas del embarazo pueden existir dificultades que afecten el apetito, como por ejemplo náuseas. Pueden ser necesarios los suplementos de energía para mantener una adecuada ingesta de energía y prevenir la pérdida de peso. Los niveles de tirosina pueden caer por debajo del rango normal (< 40 µmol/l) durante el embarazo. Si esto ocurriera es necesario dar suplementos de L-tirosina, empezando por 3 g diarios añadidos al suplemento de proteínas libre de fenilalanina.

5.3. TIROSINEMIAS

En el ser humano la tirosina se considera un aminoácido semiesencial pues su síntesis depende de la presencia de su aminoácido precursor, la fenilalanina. El catabolismo de la fenilalanina y tirosina se produce en el hígado, siendo la conversión de fenilalanina en tirosina el primer paso en la degradación de la fenilalanina, así como también el paso que permite a la fenilalanina servir de precursor dietético de la tirosina. Esta última, además, es un precursor para la síntesis de catecolaminas, melanina y hormonas tiroideas[1].

La tirosinemia es un EIM causado por deficiencia de fumarilacetoacetato hidrolasa, que produce acúmulo de los metabolitos previos, maleil y fumaril-acetoacético que son hepatotóxicos, y de la succinilacetona que tiene efectos sistémicos (Fig. 5.3). Es

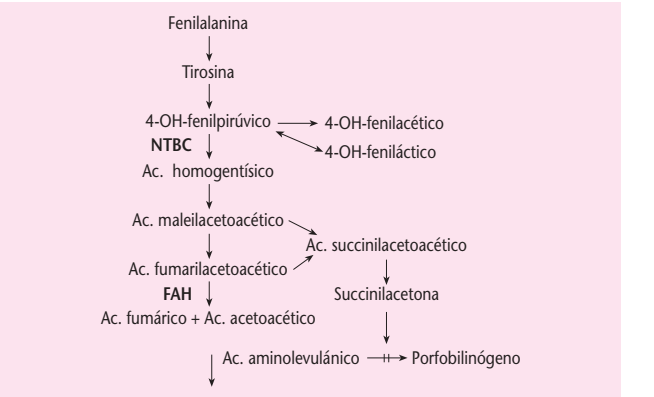

Figura 5.3. Metabolismo de la tirosina (FAH: fumaril- acetoacetato hidrolasa. NTBC: 2-nitro-4-trifluorometil-benzoil-1-3-ciclohexanedión).

una enfermedad autosómica recesiva, con una incidencia de 1/100.000 recién nacidos.

Existen dos formas de presentación: tirosinemia tipo Ia (francocanadiense) de comienzo agudo, con fallo hepatorrenal y rápido deterioro, y tirosinemia tipo Ib (escandinavo) de inicio crónico con disfunción renal, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La forma Ia puede manifestarse a diferentes edades en el transcurso del primer año de vida.

Los síntomas clásicos consisten en: a) Fallo hepático: hepatomegalia, alteración de la coagulación con sangrado gastrointestinal, hipertransaminasemia y aumento de la α-fetoproteína; la forma crónica se presenta con la aparición de cirrosis y riesgo muy elevado de carcinoma hepatocelular. b) Disfunción renal, que puede ser desde leve a fallo renal, siendo lo más frecuente una tubulopatía que produce raquitismo hipofosfatémico. c) Síntomas neurológicos: son menos frecuentes aunque pueden ser muy graves, habitualmente son neuropatías periféricas agudas. Puede haber síntomas semejantes a la porfiria (Tabla 5.7).

El diagnóstico se realiza con la demostración de hipertirosinemia importante, aunque en las primeras fases de la enfermedad puede ser discreta a pesar de una sintomatología grave sugestiva.

Suele haber hiperfenilalaninemia. Es característica la presencia de succinilacetona en plasma y orina, así como de los metabolitos OH-fenilacético y OH-fenil-láctico.

El tratamiento incluye[23-26]:

- Dieta: el tratamiento dietético requiere una dieta baja en fenilalanina y tirosina con el objeto de mantener unos niveles plasmáticos de tirosina entre 200-400 μmol/l (rango normal 30-120 μmol/l) y de fenilalanina entre 30-70 μmol/l, para minimizar la formación de metabolitos tóxicos. Para ello es necesario una restricción de las proteínas de la dieta con un aporte de proteínas naturales que oscila entre 0,5-1g/kg/día, determinado por los niveles plasmáticos de tirosina y el crecimiento[23-26]. El resto del aporte proteico hasta completar las necesidades diarias según la edad se realizará en forma de suplementos proteicos exentos de fenilalanina y tirosina, que se administrarán a lo largo del día y con las mismas consideraciones que en la fenilcetonuria. Para conseguir una adecuada ingesta energética y variedad en la dieta también se utilizan los mismos productos manufacturados bajos en proteínas que en la fenilcetonuria.

  El tratamiento dietético estricto puede prevenir y mejorar el daño tubular renal y el crecimiento, pero no previene la progresión de la enfermedad hepática y el desarrollo de carcinoma hepatocelular[27].
- NTBC (2-(2-nitro-4-trifluorometibenzoil)-1-3-ciclohexanediona): es una tricetona con actividad herbicida que actúa como un potente inhibidor de la actividad enzimática de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, frenando por ello la degradación de la tirosina y la formación de metabolitos hepato y nefrotóxicos[28, 29]. La dosis inicial es 1 mg/kg/día, repartido en 2 dosis, que se modificará según respuesta individual de cada paciente. Se debe mantener la dieta baja en fenilalanina y tirosina, pues la concentración de tirosina plasmática aumentará (no debe exceder los 500 μmol/l), aunque se ha descrito una mayor tolerancia a proteínas naturales[27].
- Trasplante hepático: fue el tratamiento de elección antes del inicio del NTBC pues normaliza las alteraciones metabólicas y

TABLA 5.7. EIM de los aminoácidos y proteínas. Tirosinemia

Tirosinemia[23-26] (↓ Fumaril acetoacetatohidroxilasa)	
Grupo fisiopatológico	• Tipo II
Incidencia (casos/RN)	• 1/100.000
Edad Debut	• Aguda: lactancia • Crónica: > 6 meses
Clínica	• Aguda: fallo de medro, letargia, hepatomegalia, ictericia, ascitis, hemorragias, nefromegalia, disfunción tubular renal • Crónica: disfunción renal, cirrosis, carcinoma hepatocelular
Tratamiento	• Dieta baja en tirosina y fenilalanina • NTBC: (2-nitro-4-trifluorometil-benzoil-1-3-ciclohexanediona) • Trasplante hepático
Pronóstico y complicaciones	• El tratamiento con NTBC ha mejorado mucho el pronóstico • Complicaciones: carcinoma hepático y fallo renal

la función hepática, con un aporte proteico normal. Pero actualmente se reserva para pacientes críticamente enfermos que no mejoran con NTBC o los que presentan un carcinoma hepatocelular.

- Otros: de manera transitoria y en los estadios iniciales del tratamiento puede ser necesario el uso de un suplemento de vitaminas liposolubles, calcio, fósforo y 1,25-dihidroxicolecalciferol.

Tirosinemia tipo II (síndrome de Richner-Hanhart)

Enfermedad poco frecuente, autosómica recesiva, debida a un déficit de tirosina aminotransferasa citosólica que provoca la formación de cristales intracelulares de tirosina y fenómenos de inflamación. Los síntomas clínicos principales son queratitis con úlceras corneales herpetiformes y erosiones e hiperqueratosis palmo-

plantar. A veces se produce retraso mental moderado con comportamiento automutilante. La función hepática y renal es normal.

El tratamiento consiste en una dieta baja en fenilalanina y tirosina, siguiendo los mismos principios que en la tirosinemia tipo I, pero en este caso se toleran mayores cantidades de tirosina y fenilalanina. Con la instauración precoz de la dieta se resuelven rápidamente los síntomas clínicos y se previene, además, el retraso mental.

5.4. HOMOCISTINURIA

Este término engloba los errores congénitos del metabolismo caracterizados por concentraciones elevadas de homocisteína total en plasma o suero. La homocisteína total (tHcy) engloba a la homocisteína y al conjunto de derivados disulfuro que se encuentran en el plasma. Los niveles normales de tHcy en plasma son < 15 μmol/l. Las causas congénitas de hiperhomocistinemia (Fig. 5.4), todas ellas autosómicas recesivas, son: la deficiencia de cistationina β-sintasa (CBS) en la vía de la transulfuración, y en la vía de la remetilación la deficiencia de la 5,10 metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) o los defectos en el metabolismo de la cobalamina que interfieren en la remetilación de homocisteína a metionina, bien por defecto de la síntesis de la coenzima (metilcobalamina) o de la enzima metionina sintetasa (MS)[30, 31].

Homocistinuria clásica

Es la debida al déficit de CBS y constituye la causa más frecuente de homocistinuria, y también la segunda aminoacidopatía más tratada después de la fenilcetonuria. En algunos países su detección está incluida en el programa de cribado neonatal, aunque los niveles plasmáticos de metionina pueden no estar significativamente aumentados en el recién nacido afecto de homocistinuria, de manera que una proporción de pacientes sólo se va a diagnosticar tras el inicio de los síntomas clínicos. Los más importantes asociados a esta enfermedad son: ectopia del cristalino, fenómenos tromboembólicos, osteoporosis y retraso mental.

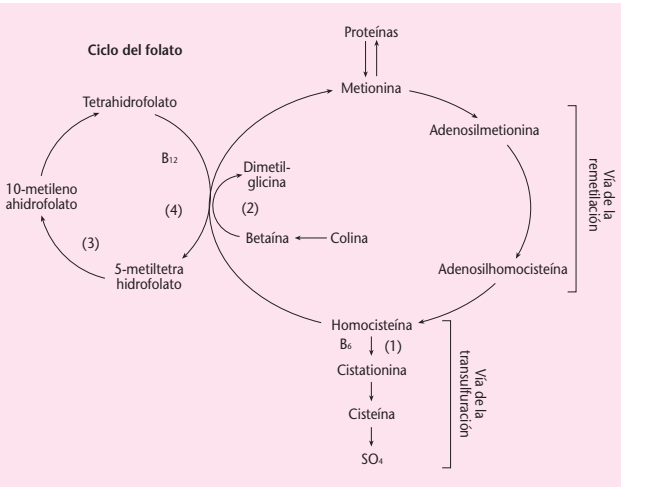

Figura 5.4. Metabolismo de la metionina. Existen dos rutas principales: 1) Vía de la transulfuración: conversión de metionina en cisteína y sus derivados sulfurados. La enzima cistationina β-sintasa (1) dependiente del cofactor fosfato de piridoxal es la única reacción que saca homocisteína del ciclo de la metionina. El carácter irreversible de esta reacción explica el flujo unidireccional desde la metionina a la cisteína y el que las células animales no puedan sintetizar homocisteína a partir de la cisteína. 2) Vía de la transmetilación: la homocisteína formada es remetilada a metionina mediante dos reacciones: una en que la enzima betaína-homocisteína metiltransferasa (2) utiliza la betaína como donante del grupo metilo y la otra en que el 5-metiltetrahidrofolato, que se ha formado a partir del 5,10-metilentetrahidrofolato mediante la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (3), dona su grupo metilo y se convierte en tetrahidrofolato mediante la enzima metionina sintetasa (4) que utiliza como cofactor la metilcobalamina.

Estas complicaciones están directamente relacionadas con el aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína y sus derivados disulfuro, y por ello el tratamiento debe estar encaminado fundamentalmente a disminuir el acumulo de estos metabolitos.

Las estrategias a seguir son[32]:

1. Aumentar la actividad enzimática residual: piridoxina

La actividad de la enzima CBS es dependiente del fosfato de piridoxal (Fig. 5.4), que se forma a partir de la piridoxina o vita-

TABLA 5.8. EIM de los aminoácidos y proteínas. Homocistinuria

Homocistinuria[23, 30] (↓ Cistationina-beta-sintetasa)	
Grupo fisiopatológico	• Tipo II
Incidencia (casos/RN)	• 1/335.00
Edad Debut	• > 2 años
Clínica	• Progresiva • Ectopia lentis, miopía con rápida progresión • Retraso mental, convulsiones • Hábito marfanoide, aracnodactilia • Osteoporosis, escoliosis • Oclusiones vasculares
Tratamiento	• Dieta baja en metionina • Vitamina B_6 • Ácido fólico • Betaína
Pronóstico y complicaciones	• Tromboembolismo • Osteoporosis

mina B_6. Existe un número significativo de pacientes que son sensibles a dosis farmacológicas de piridoxina, con una mejoría tanto clínica como bioquímica, pudiendo llegar a normalizarse los niveles plasmáticos de homocisteína y metionina. Otros, sólo presentan una respuesta parcial. Se ha observado que la mutación G307S (mutación Celta), provoca la aparición del fenotipo de mayor gravedad que es insensible a la piridoxina, mientras que la mutación 1278T parece conferir sensibilidad a la piridoxina. De todas maneras, los sujetos a los que se les diagnostica una homocistinuria clásica deben iniciar tratamiento con clorhidrato de piridoxal. La dosis óptima sería la menor dosis que consigue mantener la concentración de homocisteína en el nivel más bajo. En general se emplean:

- Recién nacidos: 150 mg/día, c/8 horas.
- Niños: 300-500 mg/día, c/8 horas.
- Adultos: 500 hasta 1.200 mg/día, c/8 horas (dosis ≥ 1.000 mg/día pueden provocar neuropatía sensorial).

La dosis debe mantenerse durante varias semanas para poder valorar la respuesta al tratamiento[32-36]. Se debe dar conjuntamente con ácido fólico (dosis de 5 mg/día) debido a los mayores requerimiento de éste al aumentar el flujo a través del ciclo de la remetilación, e impedir así una respuesta subóptima a la piridoxina si las necesidades de folato no fuesen cubiertas. Es necesario también vigilar los niveles de vitamina B_{12}, cofactor en el metabolismo del folato. En los sujetos respondedores a piridoxina se previene el deterioro de los síntomas excepto de la enfermedad ocular avanzada. En pacientes no respondedores es necesario mantener el tratamiento.

2. Disminuir la oferta de sustrato en la vía afectada y suplementar los productos deficientes: dieta baja en metionina y suplementos de aminoácidos

En los pacientes que no responden a piridoxina, los objetivos del tratamiento dietético son (Tabla 5.9): reducir los niveles plasmáticos de homocisteína y metionina y aumentar los de cisteína (ésta se convierte en un aminoácido esencial en el déficit de CBS al estar bloqueada su síntesis endógena).

Para reducir la ingesta de metionina se limita el aporte de proteínas naturales (Tabla 5.10), pudiéndose utilizar un sistema de intercambios similar al de la fenilcetonuria (un intercambio equivale a 20 o 25 mg de metionina, que equivale a su vez a 1 g de proteína natural). La cantidad diaria de metionina tolerada para conseguir un buen control metabólico varía entre los pacientes (150-900 mg/día, con una media de 200 mg/día) pero es relativamente constante a lo largo de la vida.

Es necesario completar las necesidades proteicas diarias con un suplemento de aminoácidos esenciales exento de metionina y suplementado con cisteína, vitaminas, minerales y elementos traza. Se debe repartir en las comidas principales junto con el aporte de proteínas naturales.

Es importante un adecuado aporte energético para evitar el catabolismo proteico y conseguir un crecimiento y desarrollo normal. Para ello también empleamos los productos especiales manufacturados bajos en proteínas junto a los alimentos naturales.

TABLA 5.9. Objetivos bioquímicos del tratamiento de la homocistinuria clásica

	Metionina plasmática	Cisteína plasmática	Homocisteína libre en plasma	Homocisteína total en plasma
Respondedores a B_6	Rango normal	Rango normal	< 10 μmol/l	< 50 μmol/l
No respondedores a B_6. Tto. dietético	Rango normal	Rango normal*	< 10 μmol/l	< 50 μmol/l
No respondedores a B_6. Tto. betaína	Alto (hasta 1.000 μmol/l)	Rango normal*	< 10 μmol/l	< 50 μmol/l

**Los sujetos tratados con una dieta baja en proteínas y un suplemento proteico exento de metionina presentan en ocasiones niveles bajos de cisteína pese a que el suplemento está enriquecido con ésta. Esto puede deberse a la baja solubilidad de la cisteína que se puede quedar adherida al vaso de bebida empleado. En ocasiones es necesario aportar un suplemento de L-cisteína a dosis de 100-200 mg/kg/día.*
El objetivo de la concentración de homocisteína libre en plasma varía de unos autores a otros (5-20 μmol/l)[25,26,28].

TABLA 5.10. Guía de alimentos para la homocistinuria

LISTA ROJA – STOP! *(Alimentos no permitidos – alto contenido en metionina)*	LISTA ÁMBAR – VAYA CON CUIDADO! *(Alimentos que contienen mentionina en cantidad moderada. Se deben tomar con precaución y en cantidades controladas y pesadas)*	LISTA VERDE – ADELANTE *(Alimentos que contienen pequeñas cantidades de metionina. Se pueden tomar en cantidades normales pero nunca en exceso)*
Carne: todo tipo (ternera, cordero, cerdo, jamón, bacon, pollo, pato, faisán, ganso, conejo, vísceras, salchichas, carne enlatada, carne picada y cualquier producto que contenga carne) **Pescados:** todo tipo (frescos, congelados, enlatados) incluyendo los mariscos **Huevos:** todo tipo **Quesos:** todos, incluyendo los de untar **Frutos secos** **Pan, harinas, bizcochos y galletas normales** **Legumbres:** lentejas, judías blancas, soja y derivados **Otros:** gelatina, caramelos, chocolate, regaliz, cacao	**Lácteos:** leche, crema de leche, nata, yogurt **Verduras, tubérculos y legumbres:** patatas, batata, brócoli, coliflor, remolacha, coles de Bruselas, espinacas, champiñones, guisantes, guisantes, judías rojas, maiz (mazorca o dulce en lata) **Cereales y arroz** **Frutas:** aguacate, plátano, melocotones, nectarinas, pasas, sulfatanas, higos secos, dátiles secos, albaricoques secos (orejones)	**Frutas:** la mayoría (fresca, en lata, cruda o en almíbar): manzanas, peras, naranjas, mandarinas, kiwis, piña, uva, albaricocques (no secos), fresas, frambuesas, cerezas, arándanos, higos (frescos, no secos), ciruelas, guayaba, melón, sandía, papaya, mango, lichis, pasas, limones, lima, maracuyá (fruta de la pasión **Verduras:** acelgas, chicoria, alcachofas, apio, ajo, bubango (calabacín), berenjena, berros, cebolla, col, endibias, espárragos, judías verdes, lechuga, pepino, puerros, pimiento, rábano, tomate, perejil y hierbas aromáticas **Cereales:** Maizena®, tapioca **Grasas:** mantequilla, margarina (no las que contengan lenche), sebo, manteca, grasas vegetales y aceites **Bebidas:** agua, agua mineral, soda, refrescos de limón, de frutas, de té, Coca-Cola, café negro y jugos de frutas **Miscelánea:** azúcar (blanca, morena, glasé), glucosa, mermelada, miel, sirope, sirope de arce, esencias y colorantes (vainilla, menta, almendra, cochinilla). Sal, pimienta, vinagre, mostaza, salsa de menta, crema tártara, curry en polvo, hierbas y especies, bicarbonato, levadura en polvo, caramelos de cristal, algodón de azúcar

3. Uso de vías alternativas: betaína oral

La betaína actúa como un donante de grupos metilo induciendo la remetilación de la homocisteína a metionina a través de la enzima betaína: homocisteína metiltransferasa (Fig. 5.4). Esto conlleva un aumento de los niveles de metionina que pueden llegar a alcanzar los 1.000 μmol/l, y una disminución de los niveles de homocisteína. No está claro si el aumento en los niveles plasmáticos de metionina se puede utilizar como un parámetro de cumplimiento del tratamiento puesto que no en todos los pacientes se produce este aumento. No se han descrito efectos perjudiciales debidos al aumento de los niveles plasmáticos de metionina, pero la mayoría de los clínicos disminuyen la dosis de betaína cuando éstos son > 1.000 μmol/l. Las dosis que se emplean son de 6-9 g/día de betaína anhidra oral (no disponible en España, aunque si como medicamento de uso compasivo Cystadane® de Orphan) dividida en 2 o 3 dosis, o citrato de betaína (medicamento extranjero), 12-18 g/día. Es un fármaco de utilidad en los pacientes no sensibles a B_6 con un mal seguimiento dietético (adolescentes, adultos o aquellos de diagnóstico tardío) y/o como tratamiento adicional a la dieta, aunque es difícil conseguir que se tome con regularidad[32]. Algunos autores han ensayado el uso de colina, que se convierte en betaína en el hígado, pero la experiencia es limitada y no parece que presente ventajas frente a la betaína.

5.5. ACIDEMIAS ORGÁNICAS

La leucina, isoleucina y valina son aminoácidos de cadena ramificada (branched chain aminoacids, BCAA) y constituyen cerca del 40% de los aminoácidos esenciales en el ser humano. En contraste con otros aminoácidos, los BCAA no se metabolizan prácticamente en el intestino o hígado, sino en los tejidos periféricos como músculo esquelético, corazón, tejido adiposo y riñón. Por ello, su concentración en plasma aumenta de manera considerable después de comer. Su principal ruta metabólica es su incorporación a proteínas corporales (cerca de un 80%) y el 20% restante se degrada irreversiblemente por la ruta catabólica (Fig. 5.5)[1, 37].

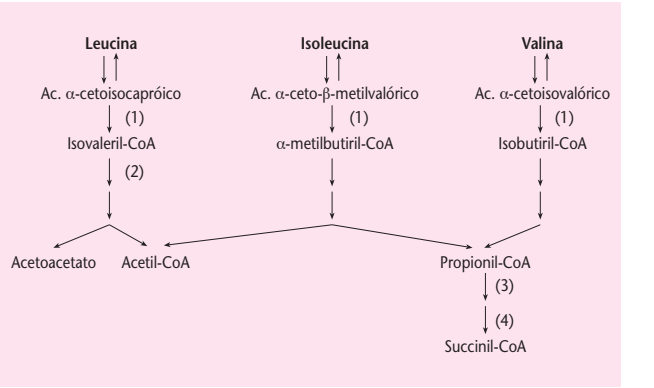

Figura 5.5. Vías metabólicas de los aminoácidos ramificados (1: Complejo multienzimático deshidrogenasa. Enfermedad de orina de jarabe de arce. 2: Isovaleril-CoA deshidrogenasa. Acidemia isovalérica. 3: Propionil-CoA carboxilasa. Acidemia propiónica. 4: Metilmalonil-CoA mutasa. Acidemia metilmalónica).

La acidemias orgánicas constituyen un grupo de enfermedades debidas a defectos enzimáticos congénitos que afectan el catabolismo de los aminoácidos ramificados. Las más frecuentes son la enfermedad de la orina de jarabe de arce (MSUD), la acidemia isovalérica (AIV), la 3-metilcrotonilglicinuria (3-MCG), la acidemia propiónica (AP) y la acidemia metilmalónica (AMM) (Fig. 5.5). Se caracterizan por una acumulación de ácidos carboxílicos que se detectan en orina por cromatografía de gases y/o espectroscopia de masas, mientras que el término aminoacidemia incluye grupos amino que requieren para su detección métodos analíticos diferentes (reacción de la ninhidrina). El acúmulo mitocondrial de metabolitos-CoA es una característica patogénica importante de muchas acidemias orgánicas, y tienen unas características clínicas y bioquímicas comunes entre ellas. La presentación clínica puede ser con una forma severa neonatal, tipo intoxicación; una forma crónica, intermitente, de comienzo tardío; o bien lentamente progresiva con hipotonía, fallo de medro y retraso psicomotor.

Enfermedad de orina de jarabe de arce (MSUD, maple syrup urine disease)

La MSUD es una aminoacidopatía producida por deficiencia del complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada (branched chain keto acid dehydrogenase, BCKAD), resultando un acúmulo de dichos cetoácidos y de sus precursores, los AA de cadena ramificada leucina, isoleucina y valina (paso 1 en figura 5.5). Su incidencia es de 1/250.000 recién nacidos y se hereda con carácter autosómico recesivo.

La presentación clínica de la MSUD varía desde formas neonatales severas a variantes más leves, que se clasifican por parámetros indirectos como el inicio de los síntomas, la tolerancia a la leucina y la actividad residual en células de la enzima deficitaria (BCKAD). Hay 5 fenotipos clínicos y bioquímicos diferentes: clásica, intermedia, intermitente, forma sensible a tiamina y deficiencia de dihidrolipoil deshidrogenasa (componente E3 del complejo multienzimático BCKAD)[38-40].

Esquemáticamente, se reconocen tres formas clínicas de presentación: de comienzo neonatal grave, de comienzo tardío y sintomatología intermitente, y forma crónica progresiva. Actualmente, los avances en las técnicas diagnósticas han permitido identificar formas más raras de la enfermedad.

La forma de comienzo neonatal o clásica se caracteriza por un período asintomático tras el nacimiento que puede durar una o dos semanas, dependiendo del grado de deficiencia enzimática y no necesariamente de la cantidad de proteínas ingeridas, tras el cual se inicia un cuadro clínico caracterizado por succión débil, rechazo de la alimentación y letargia que van progresivamente intensificándose; aparece el característico olor dulzón en orina, bradicardia y bradipnea; puede haber hipotonía troncular con hipertonía de extremidades, movimientos de boxeo o pedaleo y postura en opistótonos. El cuadro clínico progresa a coma y muerte si no se inicia precozmente el tratamiento. La deshidratación es infrecuente. Estos síntomas neurológicos, junto con la cetosis (raramente con acidosis), con ácido láctico y amonio normales constituyen la forma más frecuente de presentación. La actividad enzimática residual es del 0-2% con respecto a la normal.

TABLA 5.11. Acidemias orgánicas. Enfermedad del jarabe de arce (MSUD)

Jarabe de arce (MSUD)[38-41] (↓ Complejo deshidrogenasa de cetoácidos ramificados)	
Grupo fisiopatológico	• Tipo II
Incidencia (casos/RN)	• 1/357.000
Edad Debut	• Tres tipos: neonatal • Lactante • Tardía
Clínica	• Neonatal: síndrome tóxico, hipotonía, coma, cetoacidosis • Intermedia: desmedro, retraso psicomotor, ataxia, convulsiones • Adulto: no clínica habitual. Crisis de ataxia, convulsiones y cetoacidosis con infeciones intercurrentes)
Tratamiento	• Forma aguda: diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración, nutrición parenteral • Dieta baja en leucina, isoleucina y valina • Tiamina • Trasplante hepático
Pronóstico y complicaciones	• Buen pronóstico si el tratamiento es precoz y la dieta estricta

La forma crónica progresiva puede iniciarse desde los 5-6 meses hasta los 6-7 años de edad, con síntomas neurológicos progresivos: retraso psicomotor, convulsiones y ataxia; la actividad enzimática residual es del 3-30%. La forma intermitente puede aparecer a cualquier edad, caracterizada por síntomas neurológicos tipo intoxicación semejantes a la forma clásica, desencadenados por situaciones en las que existe catabolismo (infecciones, quemaduras, intervenciones quirúrgicas); la actividad residual enzimática oscila entre el 5 y 20%. Están descritas formas sensibles a dosis farmacológicas de tiamina, aunque no existe un criterio uniforme para el diagnóstico de esta rara forma de presentación. Existen así mismo formas muy infrecuentes por deficiencia de dihidrolipoil deshidrogenasa (E3) que es uno de los componentes del

complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos ramificados.

El diagnóstico se realiza con la determinación de los aminoácidos ramificados. En la forma clásica la leucina puede ser superior a 2.000 μmol/L (normal 80-200 μmol/L), y es característica la presencia de aloisoleucina, compuesto resultante de la racemización no enzimática de la isoleucina. El diagnóstico se confirma con la determinación de la deficiencia en la descarboxilación de los AA ramificados en fibroblastos o linfoblastos.

El objetivo del tratamiento en la fase aguda es la rápida normalización de los niveles de BCAA, en especial de la leucina que es el más neurotóxico, y posteriormente un tratamiento dietético de mantenimiento que consiga un adecuado crecimiento y desarrollo del paciente, al mismo tiempo que evite un aumento significativo de los niveles de BCAA[40, 41].

Fase aguda

El tratamiento debe ser inmediato debido al peligro de daño neurológico irreversible e incluso muerte. Existen dos alternativas para reducir lo más rápidamente posible las altas concentraciones de BCAA:

- Técnicas extracorpóreas: debido al bajo aclaramiento renal de los BCAA , incluso cuando éstos alcanzan concentraciones muy elevadas en plasma, es necesario utilizar técnicas extracorpóreas para su eliminación: diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración y exanguinotransfusión. Las técnicas de hemodiálisis/hemofiltración consiguen unos descensos significativos, rápidos y mantenidos de los BCAA, pero requieren una infraestructura compleja y el acceso vascular es difícil en neonatos y lactantes, de manera que la elección de la técnica a emplear debe depender de la experiencia y disponibilidades de cada hospital.
- Inducción al anabolismo y síntesis proteica mediante un tratamiento nutricional agresivo con alimentación parenteral y/o nutrición enteral continua. La nutrición parenteral debe realizarse con una mezcla de aminoácidos exenta de BCAA (no disponible en España) y un alto contenido energético con glu-

TABLA 5.12. Recomendaciones para los niveles plasmáticos de BCAA en la MSUD

	Objetivo, μmol/l (mg/dl)	Rango de referencia normal
Leucina	200-700 (2,6-9,2)	65-220 (0,8-2,8)
Isoleucina	100-400 (1,3-5,2)	26-100 (0,3-1,3)
Valina	100-400 (1,1-4,4)	90-300 (1-3,3)

cosa e insulina si fuera necesario, así como lípidos. Otra alternativa eficaz es iniciar una nutrición enteral a débito continuo con una fórmula exenta de BCAA intentando conseguir un aporte proteico entre 2-3 g/kg/día (según la edad), y por lo menos, los requerimientos energéticos normales también según la edad[42]. Esto a veces es difícil de alcanzar en los primeros días, por lo que es necesario empezar con una fórmula diluida y suplementada con polímeros de glucosa hasta una concentración final de un 10% de carbohidratos, o bien combinar la nutrición enteral con glucosa intravenosa junto con insulina (si fuera necesaria), para conseguir un aporte energético alto y evitar el catabolismo. Si las concentraciones plasmáticas de valina e isoleucina descienden por debajo de 100 μmol/l es necesario iniciar un suplemento (100-200 mg/día) para mantener los niveles plasmáticos entre 100-400 μmol/l. La leucina se comenzará a introducir cuando los niveles desciendan por debajo de 800 μmol/l a ritmo de 50-100 mg/día que se irá incrementando según los niveles plasmáticos (mantenerlos entre 200-700 μmol/l)[7, 8].

- La combinación de ambas técnicas (técnicas extracorpóreas junto a soporte nutricional) disminuye más rápidamente los niveles plasmáticos de leucina en un plazo de 11-24 horas[9].

Fase de mantenimiento

El objetivo es mantener las concentraciones de BCAA un poco por encima del rango de referencia normal para conseguir una adecuada síntesis proteica y prevenir a su vez la deficiencia de proteínas (Tabla 5.12). Las concentraciones de leucina deben ser mantenidas, a ser posible, cerca del nivel más bajo recomendado.

TABLA 5.13. Verduras y frutas con menor contenido en leucina

Verduras con < 50 mg leucina/100 g[a]	Berenjenas, remolacha, zanahorias, apio, achicoria, bubangos (calabacines), pepino, cebolla, pimientos, rábanos, batata, tomate, calabaza, col
Frutas con < 30 mg leucina/100 g[b]	Manzana, jugo de manzana, albaricoques, cerezas, naranjas, jugo de naranja, pomelo, mandarina, limones, uvas, guayabas, melocotón, nectarina, pera, piña, ciruelas, fresas, peras, maracuyá, melón, frambuesas, arándanos

[a]El contenido proteico oscila entre 0,5-1 g/100g. Las variedades nuevas, en general, contienen menos leucina que las viejas. [b]El contenido proteico oscila entre 0,3-1 g/100 g.

Como la leucina es el aminoácido más neurotóxico, y generalmente está mucho más elevado que la isoleucina y valina, la dieta se basa en la ingesta de leucina. La cantidad a administrar se ajustará a los niveles plasmáticos de leucina. Los requerimientos de BCAA no se conocen con exactitud y disminuyen con la edad, y además existe una gran variación interindividual, por lo que los aportes deben ser ajustados individualmente y basarse en las concentraciones plasmáticas de BCAA. Las necesidades de leucina oscilan entre 100-110 mg/kg/día en los 2-3 primeros meses de vida, disminuyendo a lo largo del primer año hasta 40-50 mg/kg/día. La mayoría de los niños afectos de MSUD tienen una ingesta de leucina entre 400-600 mg/día.

En el diseño de la dieta se excluyen los alimentos con proteínas de alto valor biológico (carnes, pescados, huevos, leche y derivados) debido a su alto contenido en leucina. Ésta será suministrada por alimentos con proteínas de menor valor biológico como patatas, cereales y arroz, así como verduras, hortalizas y frutas. La oferta de alimentos se ve aún más limitada debido a los escasos análisis que existen sobre el contenido de leucina de los alimentos, sobre todo los manufacturados. Tampoco es posible utilizar el contenido proteico del alimento como un indicador del contenido de leucina porque es muy variable y poco fiable. En la tabla 5.13 se detallan las verduras y frutas de menor contenido en leucina.

Puesto que el contenido en isoleucina y valina en los alimentos siempre es menor que el de leucina, y sus requerimientos dietéticos también son menores, normalmente la dieta limitada en leucina suele contener suficiente cantidad de isoleucina y valina. No obstante, si durante la monitorización bioquímica observamos un descenso importante, es necesario iniciar una suplementación para evitar que estos aminoácidos limiten la síntesis proteica. Normalmente se inicia una dosis de 50-100 mg/día que se diluye en agua, y se divide en 2-3 dosis a lo largo del día, que se irá aumentando según los niveles plasmáticos.

La severa restricción de proteínas naturales de la dieta obliga al empleo de suplementos proteicos libres de BCAA para completar el aporte proteico necesario para un adecuado crecimiento y desarrollo. La mayoría de estos preparados contienen vitaminas y minerales que cubren las necesidades del paciente según la edad. Se recomienda un suplemento de tiamina de 5 mg/kg/día para todas las formas de la enfermedad, puesto que pueden mejorar la tolerancia a los BCAA en algunos pacientes[43]. Las formas sensibles a tiamina requieren entre 10-1.000 mg/día.

Crisis de descompensación metabólica

Durante las infecciones intercurrentes o los procesos de mayores demandas, se produce un rápido aumento de los BCAA, sobre todo de la leucina. Por ello es necesario suprimir la ingesta de alimentos proteicos e iniciar un régimen de emergencia con polímeros de glucosa junto con el preparado proteico exento de BCAA para promover la síntesis proteica y proporcionar un adecuado aporte calórico.

Acidemia isovalérica (AIV). Acidemia propiónica (AP). Acidemia metilmalónica (AMM)

Las deficiencias enzimáticas en distintos pasos del metabolismo de los AA ramificados (Fig. 5.5) dan lugar a las acidemias orgánicas, de las cuales las más frecuentes son:

- Acidemia isovalérica (AIV): causada por la deficiencia de isovaleril-CoA deshidrogenasa (paso 2 en la figura 5.5).
- Acidemia propiónica (AP): causada por la deficiencia de pro-

pionil-CoA carboxilasa, enzima mitocondrial biotin-dependiente necesaria para la metabolización de la propionil-CoA (paso 3 en la figura 5.5).

- Acidemia metilmalónica (AMM): causada por la deficiencia de la enzima mitocondrial metilmalonil-CoA mutasa, que tiene como cofactor la adenosil-cobalamina, y que cataliza el paso de metil-malonil-CoA a succinil-CoA (paso 4 en figura 5.5).

Existen otras acidemias causadas por deficiencias enzimáticas en el metabolismo de la leucina (metilcrotoglicinuria, metilglutacónica tipo I a IV, mevalónica, etc.), de la valina (deficiencia de isobutiril-CoA-DH, 3-OH-isobutiril-CoA desacilasa, etc.) así como por deficiencia múltiple de carboxilasas. Las tres acidemias más frecuentes, AIV, AP y AMM, se heredan con carácter autosómico recesivo y tienen como característica común la acidosis intensa (pH < 7,25, bicarbonato < 15), la cetonemia y cetonuria, hiperamonemia de diferente intensidad, con glucemia y lactato normales o altos; suele haber aumento del anión gap y pancitopenia.

La forma de presentación más frecuente es la neonatal grave, en la que tras un período libre de síntomas se inicia cuadro neurológico tipo intoxicación: rechazo alimentación, vómitos, rápida deshidratación, hipotonía, convulsiones, crisis de apnea, coma y éxitus. En la AIV existe un característico olor a pies sudados.

Existen otras formas de presentación menos frecuentes de inicio tardío (incluso de adulto) caracterizadas por síntomas agudos recurrentes en los que puede existir un factor precipitante (ayuno, enfermedades intercurrentes) y formas crónicas progresivas en las que los síntomas suelen ser anorexia intensa, desmedro, vómitos junto con signos neurológicos (piramidales y extrapiramidales, retraso psicomotor). Puede haber complicaciones clínicas como pancreatitis, miocardiopatía, lesiones cutáneas, disfunción renal progresiva, etc. (Tablas 5.14 y 5.15).

El diagnóstico se realiza con la demostración de ácidos orgánicos en fluidos biológicos por cromatografía de gases/espectrometría de masas, pudiéndose demostrar en cada tipo de acidemia los metabolitos diagnósticos. En fibroblastos se puede determinar la deficiencia enzimática correspondiente. En las dos siguientes tablas podemos ver un resumen de estas entidades clínicas. Se

TABLA 5.14. EIM de los aminoácidos y proteínas. Acidemias orgánicas. Aciduria isovalérica

Aciduria isovalérica (AIV)[41, 44, 45] (↓ Isovaleril-CoA-deshidrogenasa)	
Grupo fisiopatológico	• Tipo II
Incidencia (casos/RN)	• Desconocida por no estar en programas de cribado neonatal y estar infradiagnosticada
Edad Debut	• Neonatal • Infantil tardía
Clínica	• Neonatal: síndrome tóxico general • Infantil tardía: retraso de desarrollo y mental, acidosis durante las descompensaciones, pancitopenia
Tratamiento	• Dieta baja en proteínas y leucina • Suplementos de l-glicina y carnitina
Pronóstico y complicaciones	• Buen pronóstico con el diagnóstico precoz y tratamiento • Mal pronóstico con diagnóstico tardío en las formas neonatales

presenta por un lado la AIV, y después en una tabla conjunta la AP y AMM poque su clínica es muy similar.

El tratamiento de la acidemias orgánicas, AIV, AP y AMM tienen muchos elementos comunes y por este motivo se expone en conjunto[41]:

Fase inicial aguda

Generalmente se trata de recién nacidos, con un cuadro agudo y grave, tipo intoxicación, donde nuestras prioridades de tratamiento van a ser[45-48]:

- Mantenimiento de constantes vitales y eliminación rápida del sustrato tóxico:
  - Ingreso y monitorización en UVI.
  - Corregir la acidosis severa.
  - Mantener una buena hidratación y forzar la diuresis con soluciones endovenosas durante las primeras 24 horas, con

TABLA 5.15. EIM de los aminoácidos y proteínas. Acidemias orgánicas. Acidemia metilmalónica y propiónica

Acidemia metilmalónica (AMM) y propiónica [41, 44, 45] **(↓ Metilmalonil-CoA mutasa) (↓ Propionil-CoA carboxilasa)**	
Grupo fisiopatológico	• Tipo II
Incidencia (casos/RN)	• 1/50.000 (metilmalónica)
Edad Debut	• Neonatal • Lactante • Tardía
Clínica	• Acidosis metabólica • Hiperamoniemia • Neutropenia • Fallo de crecimiento • Anorexia, vómitos • Tendencia a la deshidratación • Adulto (corea y demencia) • Disfunción renal • Miocardiopatía
Tratamiento	• Forma aguda: diálisis peritoneal o hemodiálisis; corrección de la deshidratación y acidosis; nutrición parenteral • Quelantes de amonio • Carnitina, vitamina B_{12}, biotina a dosis farmacológicas • Dieta baja en metionina, valina, treonina e isoleucina • Metronidazol • Disminución de fibra soluble • Aporte calórico suficiente
Pronóstico y complicaciones	• Buen pronóstico si el tratamiento es precoz y la dieta estricta • Anorexia • Retraso mental • Osteoporosis • Fallo renal

o sin diuréticos. Ésta es una de las medidas más útiles en la AMM debido al alto aclaramiento renal del ácido metilmalónico.

  - Técnicas de depuración extrarrenal como la exanguinotransfusión, hemodiálisis o diálisis peritoneal. Útiles sobre todo en la AP debido a la escasa excreción urinaria de ácido propiónico, y no disponer de vías alternativas efectivas de detoxicación.
  - Detoxificadores fisiológicos: carnitina a dosis farmacológica (200-400 mg/kg/día). En la AIV la administración de L-glicina a dosis de 250-600 mg/día, junto con la carnitina, constituye una medida específica y efectiva para la eliminación de isovaleril-CoA en forma de dos compuestos no tóxicos y de alto aclaramiento renal, isovalerilglicina e isovalerilcarnitina.
- Evitar nueva producción de sustrato y el catabolismo:
  - Promover el anabolismo mediante un aporte nutricional exento de proteínas e hipercalórico (polímeros de glucosa con o sin grasas, más electrólitos) durante un máximo de 48 horas, y preferiblemente con alimentación enteral continua (en su defecto, alimentación parenteral). Las proteínas se reintroducirán de manera progresiva (una vez los niveles de amonio alcancen valores de 100 μmol/l) comenzando por dosis de 0,25-0,5 g/kg/día.
  - Limitar la producción de propionato por las bacterias intestinales mediante el empleo de antibióticos como el metronidazol que inhibe la flora colónica (20 mg/kg/día durante 15 días, y posteriormente 10 mg/kg/día durante períodos largos de tiempo).

Fase de diagnóstico específico

Los objetivos del tratamiento en esta fase son conseguir una nutrición y crecimiento normales al mismo tiempo que evitamos la producción de metabolitos tóxicos. Es importante también prevenir la propensión de estos pacientes a las descompensaciones metabólicas ante determinadas situaciones. Para acometer estos objetivos es necesario:

- Limitar el aporte proteico: es la medida fundamental. Hay que buscar el techo de tolerancia individual (máxima cantidad de proteínas que no altera la gasometría o el amonio) y comprobar que alcance los requerimientos mínimos proteicos que

garanticen un adecuado crecimiento y desarrollo. Algunos autores utilizan como guía la ingesta de valina en la AP y AMM al ser uno de los precursores más directos del propionil-CoA. Se comienza con una cantidad de 25-50 mg de valina al día que se irá aumentando según la tolerancia individual. En general, el niño ingiere cantidades que oscilan entre 300-500 mg/día, lo que representa una ingesta de 5,5-7,5 g de proteínas naturales/día. En el caso de la AIV, la cantidad de proteínas naturales se puede ajustar a los requerimientos de leucina. Durante el primer año de vida las cantidades de leucina se van aumentando progresivamente hasta 800mg/día (que representa una cantidad de proteínas naturales de 8 g/día). La mayoría de los niños llegan a tolerar entre 20-30 g de proteínas/día.

- Empleo de suplementos especiales de aminoácidos: cuando la limitación proteica está en o por debajo de los mínimos proteicos imprescindibles es necesario el empleo de un suplemento proteico exento de los aminoácidos precursores: valina, isoleucina, treonina y metionina en el caso de la AP y AMM, y de leucina en el caso de la AIV. Se deben dar junto con la alimentación natural para que propicien el anabolismo y completen las recomendaciones proteicas establecidas según la edad. Sin embargo su empleo es discutido por algunos autores, sobre todo en niños con una alta tolerancia proteica, ya que se puede conseguir un buen control metabólico y una adecuada nutrición y crecimiento sin ellos. Además, debido a su sabor y textura son difíciles de administrar en niños con un apetito escaso.

  Estos compuestos no se deben dar aisladamente en situaciones de descompensación ya que en fase catabólica se pueden convertir en una fuente de producción de amonio.
- Los pacientes con AP y AMM presentan casi siempre problemas importantes de anorexia y de alimentación, por lo que se hace necesario el empleo de alimentación nasogástrica o gastrostomía para conseguir una ingesta adecuada y prevenir las descompensaciones metabólicas. Con la gastroclisis nocturna no sólo conseguimos una nutrición óptima sino que reducimos el catabolismo asociado al ayuno y, por tanto, la libera-

ción de ácidos grasos de cadena impar de los depósitos grasos (otra fuente de propionato).

- Debe existir un aporte calórico adecuado para evitar el catabolismo y la movilización endógena de proteínas. Algunos autores proponen ingestas hipercalóricas, mientras que otros han observado que los niños con acidemias orgánicas requieren una ingesta de energía relativamente baja para conseguir un crecimiento normal[49].
- Las necesidades hídricas de estos pacientes pueden estar aumentadas debido a cierto grado de poliuria originado por la excreción urinaria aumentada de ácidos orgánicos.
- Puede ser necesario un suplemento de vitaminas, minerales y oligoelementos si la dieta restrictiva se compone sólo de alimentos naturales, pues los suplementos especiales de aminoácidos suelen ser las fuentes principales de vitaminas, minerales y oligoelementos.
- Empleo de cofactores y detoxificadores: dosis farmacológicas de biotina (10-20 mg/kg/día v.o.) para la AP, e hidroxi-B_{12} (1-5 mg/semana i.m.) para la AMM son muy eficaces en las formas vitaminosensibles de estas acidemias orgánicas (suelen ser formas de aparición tardía). No son de utilidad en las formas más habituales (no vitaminosensibles). En la AIV se debe continuar con el tratamiento con L-glicina a dosis de mantenimiento 150-250 mg/kg/día.

  Se debe aportar también carnitina por el déficit secundario que se produce, aunque a dosis menores, entre 30-50 mg/kg/día.
- Otros tratamientos[50]: metronidazol a dosis de 10 mg/kg/día para reducir la producción intestinal de propionato; bicarbonato sódico, sobre todo para la AMM debido al defecto de acidificación por la afectación renal; benzoato sódico para reducir los niveles plasmáticos de amonio y glicina; la hormona del crecimiento y la alanina se han utilizado pero con resultados poco claros; trasplante hepático: aunque mejora la calidad de vida en las formas severas, no cura a los pacientes en los que persiste el riesgo de complicaciones.

  También se puede utilizar N-carbamilglutamato a las dosis habituales (Tabla 2.6).

Descompensaciones agudas

Se debe iniciar el tratamiento lo más precoz posible.

- Descompensaciones leves-moderadas (bicarbonato < 14 mEq/l y amonio < 150 mg/dl): suprimir el aporte proteico natural 24 horas y el aporte proteico especial 72 horas. Hidratación adecuada forzando después la diuresis, y aporte calórico con el régimen de emergencia a ser posible por vía enteral. Aumento del aporte de carnitina (100-200 mg/kg/día) y de glicina en la AIV.
- Descompensaciones graves (bicarbonato > 14 mEq/l y amonio > 150 mg/dl): ingreso hospitalario y protocolo de actuación como el de la fase inicial aguda.

Aciduria glutárica tipo I (AGI)

Es una enfermedad autosómica recesiva (McKusick 231670) debida a una deficiencia de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa (Fig. 5.6). El cuadro clínico típico aparece entre los 6-18 meses de edad en que una enfermedad no específica como una infección respiratoria o gastrointestinal, o tras una vacunación, da lugar a una crisis encefalopática aguda, que si no es tratada precozmente provoca una destrucción y necrosis aguda de los ganglios basales (caudado y putamen). La consecuencia es un desorden distónico-disquinético similar a la parálisis cerebral, y que oscila desde una hipotonía extrema a coreoatetosis y rigidez con espasticidad.

El objetivo principal del tratamiento es la prevención de las crisis encefalopáticas y el deterioro neurológico (en un 90% de los niños tratados prospectivamente no se produce daño cerebral mientras que, si no se tratan, en más del 90% se desarrollará un daño neurológico severo)[51-54]. El diagnóstico y tratamiento temprano del niño asintomático es esencial, puesto que el tratamiento tiene un efecto escaso en el niño afectado neurológicamente[53], aunque para algunos autores puede prevenir un mayor daño cerebral. Algunos pacientes permanecen asintomáticos con poco o ningún tratamiento (Tabla 5.16).

El tratamiento incluye:

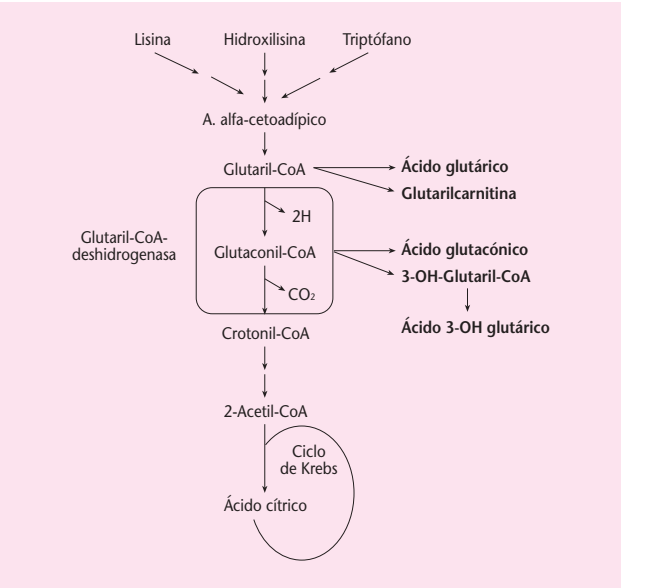

Figura 5.6. Vía catabólica del ácido glutárico. La glutaril-CoA deshidrogenasa es una enzima mitocondrial que cataliza la deshidrogenación y decarboxilación de glutaril-CoA a crotonil-CoA. En los pacientes afectos de aciduria glutárica tipo I ambos pasos están bloqueados, lo que da lugar a una acumulación de ácido glutárico, ácido 3-hidroxiglutárico y ácido glutacónico, así como glutarilcarnitina.

Suplemento con carnitina

Todos los pacientes con AGI deben recibir carnitina para prevenir la deficiencia de carnitina y asegurar la homeostasis mitocondrial (la depleción de carnitina observada en la mayoría de los pacientes de debe a las pérdidas urinarias de glutaril-carnitina que exceden la capacidad de síntesis endógena). La dosis es de 30-100 mg/kg/día, y debe ser ajustada para mantener unos niveles plasmáticos de carnitina libre en el rango alto de la normalidad. Ninguno de los pacientes que ha muerto de una crisis encefalopática ha estado con suplemento con carnitina.

TABLA 5.16. EIM de los aminoácidos y proteínas. Aciduria glutárica tipo I

Aciduria glutárica tipo I (AG)[41, 45,51-53] (↓ Glutaril-CoA deshidrogenasa)	
Grupo fisiopatológico	• Tipo II
Incidencia (casos/RN)	• 1/30.000
Edad Debut	• Infancia • 6-8 meses
Clínica	• Crisis encefalopática: síndrome de Reye-like, hipoglucemia, acidosis metabólica • Crisis metabólica aguda • Progresiva subclínica:deterioro neurológico que progresa a parálisis
Tratamiento	• Dieta baja en proteínas y baja en lisina y triptófano • Carnitina: 30-100 mg/kg/día • Riboflavina • Baclofén
Pronóstico y complicaciones	• Buen pronóstico con diagnóstico precoz y tratamiento • Mal pronóstico con diagnóstico tardío

Tratamiento dietético

No se ha demostrado un efecto beneficioso de una dieta baja en proteínas y en lisina y triptófano como se ha visto en el tratamiento de otras acidemias orgánicas. Tampoco existe ningún marcador bioquímico útil para valorar la respuesta a dicha dieta. Además, el tratamiento dietético por si sólo no es suficiente para prevenir una descompensación metabólica. Pero pese a ello no se puede excluir un efecto beneficioso a largo plazo en el desarrollo psicomotor, de manera que muchos centros recomiendan que los niños con AGI mantengan una dieta baja en lisina y triptófano en los primeros años de la vida, normalmente por debajo de 6 años. La restricción de proteínas naturales se completa con un preparado proteico sintético con un bajo contenido en lisina, hidroxilisina y triptófano[55]. Deben ser evitadas las mezclas de AA sin triptófano ya que la deficiencia de triptófano ha contribuido a la muerte de un paciente. En

los niños mayores, los alimentos ricos en proteínas (pescados, carnes, pollo, frutos secos) deben ser restringidos, y la ingesta proteica no debe exceder 1,5 g/kg/día. Hay que tener cuidado de proveer suficiente energía, así como vitaminas y minerales.

Otros autores, en cambio, realizan una reducción proteica moderada que se consigue con unas recomendaciones dietéticas sencillas, y sin requerir suplementos de aminoácidos especiales[56].

El mantenimiento de un buen estado nutricional en pacientes severamente afectados es de gran importancia y tiene un impacto en la morbimortalidad a largo plazo. Estos pacientes están normalmente malnutridos debidos a la dificultades en masticar y tragar, mientras que mantienen un alto gasto energético debido al alto tono muscular, a los movimientos distónicos y a las alteraciones en el control de la temperatura. Una ingesta calórica adecuada sólo se consigue a veces con una gastrostomía y muchos niños sólo consiguen ganar peso después de una gastroclisis nocturna. Al parecer, cuando se mejora el estado nutricional se produce una ligera mejoría de la distonía.

Riboflavina

Al ser un cofactor de la glutaril-CoA deshidrogenasa se utiliza para intentar aumentar la actividad enzimática de ésta. Se realiza un ensayo inicial a dosis de 100 mg/día. La respuesta debe valorarse mediante el análisis cuantitativo del ácido glutárico en orina en varias muestras antes y después del tratamiento. Si no se produce ninguna mejoría debe suspenderse.

Fármacos

Se han empleado diferentes fármacos en un intento de aminorar los problemas neurológicos de estos pacientes, pero ninguno ha sido recomendado universalmente.

- Baclofén: 1-2 mg/kg/día (puede causar una hipotonía truncal severa y empeorar los síntomas neurológicos en algunos pacientes).
- Benzodiacepinas: diacepam 0,1-1 mg/kg/día.
- Otras: vigabatrina, etosuximida, L-Dopa + carbidopa, ácido valproico (puede competir con el a.glutárico para su esterificación, por lo que debe ser evitado).

Manejo en casa de una enfermedad intercurrente

Es muy importante mantener un equilibrio metabólico en enfermedades intercurrentes, vacunaciones y otras situaciones que puedan provocar un estado catabólico, sobre todo en la edad preescolar. Esto incluye fiebre, diarrea, vómitos, dolor, trauma, ingesta escasa y mal estado en general. Tan pronto como aparezcan los primeros síntomas de enfermedad hay que:

- Suspender la ingesta de proteínas naturales.
- Debe proporcionarse una ingesta calórica de por lo menos 1,5 de los requerimientos basales (>60 Kcal/kg diarias en lactantes y preescolares) con bebidas ricas en hidratos de carbono (ver régimen de emergencia).
- La ingesta de líquidos debe exceder en 1,5 los requerimientos basales. En el caso de una gastroenteritis, la solución de rehidratación oral debe enriquecerse con polímeros de glucosa.
- Doblar la dosis de carnitina (200 mg/kg/día).
- Se deben reintroducir las proteínas gradualmente no mas allá de las siguientes 24 horas.
- Si no mejora en 24 horas es necesario su ingreso hospitalario (los signos tempranos de una crisis encefalopática incluyen irritabilidad, letargia e hipotonía que puede progresar a estupor e hipotonía en horas).

Manejo de emergencia en la descompensación metabólica

Es esencial corregir la descompensación metabólica tan pronto como sea posible para evitar el daño cerebral irreversible. La disfunción cerebral severa puede preceder o algunas veces ocurrir sin alteraciones bioquímicas. Las determinaciones de laboratorio iniciales incluyen: pH y gases, electrolitos, glucemia, función hepática y renal y amonio. La acidosis metabólica, la hipoglucemia y la hiperamoniemia están normalmente ausentes hasta las etapas tardías de la enfermedad. Es necesario emplear una perfusión i.v. con una concentración alta de glucosa, así como lípidos i.v. y corrección de la acidemia. Las medicaciones deben incluir carnitina i.v. (100-200 mg/kg en 4 dosis), sedación con diacepam (0,25 mg/kg, cada 6 horas). El empleo de dextrometorfan puede ser beneficioso para la neuroprotección, aunque su valor no ha

sido probado. La riboflavina (100 mg/kg) se puede emplear si se cree oportuno. La hiperpirexia es un problema corriente en niños con GAI y daño cerebral postencefalopático. El clormetiazol se ha encontrado útil en casos severos.

Durante la última década, el tratamiento dietético y de emergencia en las crisis, y el empleo de carnitina han prevenido la aparición de crisis encefalopáticas agudas en los niños con diagnóstico precoz[57]. Pero recientemente se ha publicado un caso de encefalopatía aguda en un paciente con una alta excreción de ácido glutárico y 3-hidroxiglutárico pese a un tratamiento correcto[58]. Los autores concluyen que la alta excreción de estos dos ácidos provoca un daño neuronal y hace más susceptibles a estos pacientes a sufrir un daño cerebral que a los que excretan bajas cantidades de ácido glutárico y 3-hidroxiglutárico, pese a un tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stipanuk MH. Amino Acid Metabolism. Bioquemical and physiological aspects of human nutrition. W.B. Saunders Company, 2000.
2. Martínez-Pardo M. Actualización en la nutrición de los errores innatos del metabolismo. Medicine 1995; 6: 3613-3622.
3. Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (II). Acta Pediatr Esp 2002;60:393-401.
4. Dewey KG, Beaton G, Fjed C et al. Protein requirements of infants and children. Eur J Clin Nutr 1996; (Sup 1): S119-S150.
5. Dewey KG. Protein and aminoacids. Research Priorities in Complementary Feeding: International Paediatric Association (IPA) and European society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutririon (ESPGHAN) Workshop. Pediatrics 2000; 106 (Sup): S1292-S1293.
6. Sanjurjo P, Aquino F. Nutrición y errores innatos del metabolismo. En Sanjurjo P, Baldellou A (eds). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid. Ergon. 2001; 101-10.
7. Campistol J, Lambruschini V, Vilaseca A, Cambra FJ, Fusté E, Gómez L. Hiperfenilalaninemias. En: Sanjurjo P, Baldellou A (ed.) Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. 1ª ed. Madrid, Ergon 2001. p. 195-206.

8. Dulín E, Cortés E, Chamorro F et al. Estado actual de los programas de cribado neonatal en España. Evaluación año 1999. Acta Pediatr Esp 2001; 59: 8-25.

9. Baldellou A, Ruiz-Echarri MP, Salazar MI. Recomendaciones para el tratamiento dietético de la fenilcetonuria. Un problema no resuelto. An Esp Pediatr 1999; 51: 625-628.

10. Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Recommendations on the dietary management on phenylketonuria. Arch Dis Child 1993; 68: 426-427.

11. Burgar P, Bremer HJ, Bührdel P et al. Rationele for the German recommendations for phenilalanina level control in phenylketonuria 1997. Eur J Pediatr 1999; 158: 46-54.

12. National Institutes of Health Consensus Development Panel: Phenylketonuria: Sreening and Management, October 16-18, 2000. Pediatrics 2001; 108: 972-982.

13. Schweitzer-Krantz S, Burgard P. Survey of national guidelines for the treatment of phenylketonuria. Eur J Pediatr 2000; 159 (Sup 2): S70-S73.

14. MacDonald A. Diet and compliance in phenylketonuria. Eur J Pediatr 2000; 159 (Sup 2): S136-S141.

15. Fisch R. Comments on diet and compliance in phenylketonuria. Eur J Pediatr 2000; 159 (Sup 2): S142-S144.

16. Duran G, Rohr F, Slonim A et al. Necessity of complete intake of phenilalanine-free aminoacid mixture for metabolic control of phenilketonuria. J Am Diet Assoc 1999; 99: 1559-1563.

17. RobinsonM, White F, Cleary M. Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenilketonuria on an unrestricted or relaxed diet. J Pediatr 2001; 136: 545-547.

18. Rohr F, Munier A and Levy HL. Acceptability of a new modular protein substitute for the dietary treatment of phenilketonuria. J Inherit Metabol Dis 2001; 24: 623-630.

19. Przyrembel H, Bremer HJ. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenilketonuria. Eur J Pediatr 2000; 159 (Sup 2): S129-S135.

20. Levy HL, Waisbren S, Lobbregt D et al. Maternal mild hyperphenylalaninemia: an international survey of offspring outcome. Lancet 1994; 344: 1589-1594.

21. Waisbren S, Hanley W, Levy H. Outcome at age 4 years in offspring of woman with maternal phenilketonuria. Jama 2000; 283: 756-762.

22. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Maternal Phenilketonuria. Pediatrics 2001; 107: 427-428.

23. Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (III). Acta Pediatr Esp 2002;60:528-534.

24. Castelló F, Díaz MC, Jara P, Pérez-Cerdá C. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de tirosinemia tipo I o hepatorrenal. An Esp Pediatr 2000; 53 (Sup 2): 10-15.

25. Díaz C, Jara P. Tirosinemias. En: Sanjurjo P, Baldellou A (ed.) Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. 1ª ed. Madrid, Ergon 2001; 215-219 .

26. Van Wyk K, Clayton P. Dietary managment of tirosinemia Type I. International Metabolic Dietitians Group. SSIEM 1997.

27. Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. Curr Op Pediatrics 1995; 7: 726-732.

28. Linstedt S, Holme E, Lock E et al. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hidroxyphenylpyruvato dioxigenase. Lancet 1992; 340: 813-817.

29. Daly A. Tyrosinemia type I: a case study. Improved natural protein tolerance following the use of NTBC. International Metabolic Dietitians´ Group. SSIEM 1997.

30. Couce ML, Fraga JM. Homocistinuria. En: Sanjurjo P, Baldellou A (ed.). Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. 1ª ed. Madrid, Ergon 2001. p. 229-237.

31. Finkelstein JD. The metabolism of homocisteine: pathways and regulation. Eur J Pediatr 1998; 157 (Sup 2): S40-S44.

32. Walter JH, Wraith JE, White FJ. Strategies for the treatment of cystathionine b-synthase deficiency: The experience of the Willink Bioquemical Genetics Unit over the past 30 years. Eur J Pediatr 1998; 157 (Suppl 2): S71-S76.

33. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine b -synthase deficiency in Ireland: 25 years´ experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and bioquemical control. J Inherit Metabol Dis 1998; 21:738-747.

34. Yap S, Naughten E. Tratamiento de la homocistinuria: estado actual. III Symposium SHS sobre errores congénitos del metabolismo. Patología molecular de la homocisteína. 2000; p81-p87.

35. Kluijtmans L, Boers G.H, Kraus JP. The molecular basis of cystathionine b -synthase deficiency in Duth patients with homocystinuria: effect

of CBS genotipe on bioquemical and clinical phenotipe and on response to treatment. Am J Hum Genet 1999; 65: 59-67.

36. Wilcken DE, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. J Inherit Metabol Dis 1997; 20:295-300.

37. Schadewaldt P, Wendel U. Metabolism of branched-chain amino acids in maple syrup urine disease. Eur J Pediatr 1997; 156 (Suppl 1): S62-S66.

38. Fernandez A, Dalmau J, García AM. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce. An Esp Pediatr 1998; (Sup 114): S9- S13.

39. Dalmau J. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: Sanjurjo P, Baldellou A (ed.). Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. 1ª ed. Madrid, Ergon 2001. p. 239-245.

40. Chuang D. Maple syrup urine disease: it has come a long way. J Pediatr 1998; 132 (Suppl): S17-S23.

41. Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (IV). Acta Pediatr Esp 2002; 60: 618-625.

42. Parini R, Serini LP, Bagozzi D et al. Nasogastric drip feeding as the only treatment of neonatal maple syrup urine disease. Pediatrics 1993; 92: 280-283.

43. Disorders of amino acid metabolism, organic acidaemias and urea cycle defects. En: Shaw V and Lawson M (eds.). Clinical Paediatric Dietetics. 1ª ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1994. p.177-209.

44. Pérez-Cerdá C, Merinero B. Acidemia isovalérica y otras alteraciones del catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas. En: Sanjurjo P, Baldellou A (ed.). Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. 1ª ed. Madrid, Ergon 2001; 263-74.

45. Campistol J, Boveda MC, Couce ML. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la acidemia propiónica, metilmalónica e isovalérica. An Pediatr 1996; Sup 89: 16-21.

46. Sanjurjo P. Acidemia metil-malónica y propiónica. En: Sanjurjo P, Baldellou A (ed.). Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. 1ª ed. Madrid, Ergon 2001: 247-255.

47. Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidemias. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van Den Berghe G (eds). Inborn

Metabolic Diseases. 3rd, revised edition. Berlin. Springer-Verlag 2000; 197-212.

48. Pintos G, García M.A, Montejo M, Sanjurjo P. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las acidemias orgánicas más características del niño. Actualidad Nutricional 1993; 24: 3-15.
49. Thomas J, Bernstein L, Greene C. Apparent decreased energy requirements in children with organic acidemias: preliminary observations. J Am Diet Assoc 2000; 100: 1014-1076.
50. Leonard JV, Walter JH, McKiernam PJ. The management of organic acidaemias: the role of transplantation. J Inherit Metabol Dis 2001; 24: 309-311.
51. Baric I, Zschocke J, Christensen E. Diagnosis and management of glutaric acidemia type I. J Inher Metabol Dis 1998; 21: 326-340.
52. Hoffmann GF, Zschocke J. Glutaric acidemia type I: from clinical, bioquemical and molecular diversity to successful therapy. J Inher Metabol Dis 1999; 22: 381-391.
53. Bjugstad K, Goodman S, Freed C. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type I. J Pediatr 2000; 137: 681-686.
54. Baric I, Zschocke J, Christensen E. Diagnosis and management og glutaric acidemia type I. J Inher Metabol Dis 1998; 21: 326-340.
55. Monavari A, Naughten E. Prevention of cerebral palsy in glutaric acidemia type I by dietary management. Arch Dis Child 2000; 82: 67-70.
56. Superti-Furga A, Hoffmann GF. Glutaric acidemia type I (glutaryl-CoA-dehidrogenase deficiency): advances and unanswered questions. Report from an international meeting. Eur J Pediatr 1997; 156: 821-828.
57. Hoffmann GF. Disorders of lisine catabolism and related cerebral organic-acid disorders. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Bergue G. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Third Edition. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg 2000; 243-253.
58. Kölker S, Ramaekers V, Zschocke J, Hoffmann GF. Acute encephalopathy despitee early therapy in a patient with homozygosity for E365K in the glutaryl-coenzyme A deshidrogenase gene. J Pediatr 2001; 138: 277-279.

6 EIM de los ciclos específicos

6.1. ENFERMEDADES DEL CICLO DE LA UREA (ECU)

Los átomos de nitrógeno contenidos en los alimentos sólo se utilizan con fines biosintéticos para el crecimiento o reparación de los tejidos. El exceso de nitrógeno de la dieta debe ser eliminado puesto que no existe ninguna forma de almacenamiento de éste, y además constituye un sustrato potencialmente tóxico para el ser humano. Para evitar este problema, los mamíferos (animales ureotélicos) han desarrollado una vía de excreción del nitrógeno sobrante mediante la formación de urea[1] (Fig. 6.1). La formación de urea o ciclo de la urea completo tiene lugar en el hígado, y constituye una vía bioquímica esencial para eliminar el nitrógeno de desecho. Comprende un sistema cíclico de 6 reacciones metabólicas en el que se eliminan dos moles de amonio tóxicos en forma de una molécula de urea (hidrosoluble y no tóxica) en cada vuelta del ciclo (Fig. 6.2). La urea constituye el vehículo más importante para la excreción de nitrógeno, y su producción aumenta a medida que lo hace la ingesta de proteínas. El amonio también es atrapado por determinados compuestos como el glutamato, piruvato y aspartato, y también se utiliza para la síntesis de compuestos que contienen nitrógeno (glicina y pirimidinas incluyendo el ácido orótico). Se puede producir un bloqueo de este ciclo ya sea por una deficiencia enzimática (carbomilfosfato sintetasa o CPS, ornitintranscarbamilasa u OTC, N-acetil glutamato sintetasa u NAGS, arginosuccínico sintetasa o AS, arginosuccinato liasa o AL, o arginasa o A), o por depleción de un aminoácido esencial para el normal funcionamiento del ciclo debido a un defecto de transportador, como ocurre en el síndrome HHH o en la intolerancia a las proteínas con lisinuria)[2]. Cuando ocurre un bloqueo de la ureagénesis se van a producir dos hechos: una síntesis inadecuada de urea y, lo que es más importante, una acumulación de amonio en todas las células del organismo,

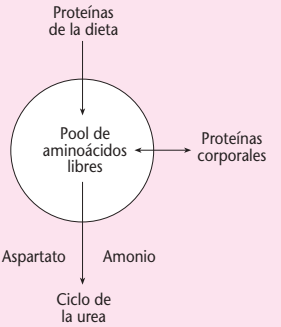

Figura 6.1. Relaciones entre las proteínas de la dieta, las proteínas corporales y la síntesis de urea. El nitrógeno de la dieta que no se utiliza para el crecimiento o la reparación tisular debe ser excretado, pues no existe ninguna forma fisiológica de almacenamiento. Los mamíferos lo eliminan mediante la síntesis y excreción de urea. Solamente los átomos de nitrógeno contenidos en el amonio (que deriva de diferentes aminoácidos) y el aspartato (proveniente de la transaminación del oxalacetato y glutamato), están destinados a la producción de urea, y por ello se denominan como átomos de nitrógeno de desecho. Cualquier agente farmacológico que secuestre aminoácidos del pool libre disminuirá los requerimientos de síntesis de urea.

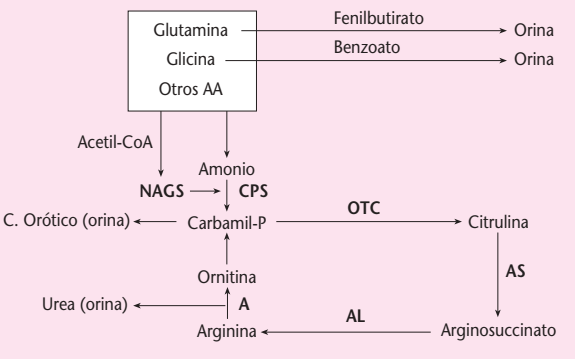

Figura 6.2. Ciclo de la urea (CPS: carbamil-fosfato sintetasa. OTC: ornitina-transcarbamilasa. AS: arginosuccínico sintetasa. AL: arginosuccinato liasa. A: arginasa. NAGS: N-acetilglutamato sintetasa).

que es un compuesto tóxico, fundamentalmente para el cerebro. También se van a acumular compuestos que amortiguan y transportan el exceso de nitrógeno, sobre todo glutamina y glicina.

Puesto que no existe un sistema de eliminación secundario efectivo del amonio, se produce una rápida acumulación de éste y otros metabolitos precursores que dan lugar a un edema cerebral agudo con un grave compromiso neurológico que puede llegar a ser letal. En general, cuanto más próximo sea el defecto enzimático, más severa y resistente al tratamiento es la hiperamoniemia (las deficiencias de CPS y OTC son las más severas), aunque existe una gran variedad dependiendo también del grado de deficiencia enzimática.

El hígado es el único órgano donde el ciclo es completo. Como grupo, los trastornos del ciclo de la urea (TCU) son frecuentes, estimándose una incidencia de 1/25.000 recién nacidos, aunque dado que se sospecha que hay bastantes casos no diagnosticados, su incidencia real debe ser alrededor de 1/15.000 recién nacidos. Se heredan con carácter autosómico recesivo, salvo la deficiencia de OTC que tiene herencia ligada al cromosoma X (sin embargo, actualmente se están diagnosticando muchos casos en mujeres, que podrían corresponder a mutaciones de novo). Su patogenia, no bien conocida, parece deberse al aumento de amonio y de AA (glutamina, glicina, alanina) que originan cambios osmolares (edema cerebral) y que desencadenarían la encefalopatía aguda o crónica, así como alteración de neurotransmisores.

Existen dos formas de presentación clínica:

a. Comienzo agudo neonatal (forma clásica): tras un período libre de síntomas, a las 24-48 horas de inicio de la alimentación se inicia un cuadro neurológico tipo intoxicación que evoluciona rápidamente a convulsiones generalizadas. Si el amonio es >250 μmol/L sobreviene coma y puede evolucionar a éxitus.
b. Forma crónica de presentación tardía: desencadenado por factores ambientales (infecciones, alta ingesta proteica, etc.). Aparece un cuadro insidioso y potencialmente grave que va desde vómitos y somnolencia a convulsiones y coma, del que se mejora con el ayuno. A menudo se halla hipertransaminasemia no explicable.

TABLA 6.1. EIM de los aminoácidos y proteínas. Enfermedades del ciclo de la urea

Enfermedades del ciclo de la urea[3-6] (Diversos déficits enzimáticos)	
Grupo fisiopatológico	• Tipo II
Incidencia (casos/RN)	• 1/15.000 (déficit de OTC)
Edad Debut	• Neonatal (27-72 h de vida) • Formas tardías
Clínica	• Clínica neurológica tipo intoxicación: succión débil, hipotonía, vómitos, somnolencia, coma, EEG alterado • Formas paucisnitomáticas
Tratamiento	• Dieta hipoproteica suplementada con arginina y citrulina • Fase aguda: quelantes de amonio (benzoato, fenilbutirato,fenilacetato), hemodiálisis, hemofiltración o diálisis peritoneal • Trasplante hepático
Pronóstico y complicaciones	• Buen pronóstico con diagnóstico precoz y tratamiento • Mal pronóstico con diagnóstico tardío

En niños mayores, adolescentes y adultos existe una sintomatología neurológica diferente (migraña, disartria, ataxia) o psiquiátrica (alucinaciones) (Tabla 6.1)[3-6].

Esta variabilidad clínica y la existencia de formas paucisintomáticas hace que los TCU probablemente sean infradiagnosticados.

Ante una clínica sugestiva, incluyendo las crisis neurológicas repetitivas sin diagnóstico, debe sospecharse TCU, que se diagnostica por la hiperamoniemia (>150 μmol/L en período neonatal y de >80 μmol/L posteriormente), con glucemia normal, cetonuria negativa y láctico normal; suele haber alcalosis respiratoria o mixta y una moderada afectación hepática en las fases agudas o de descompensación. El diagnóstico definitivo se hace con la determinación de AA. Los defectos más frecuentes son los de la parte alta del ciclo, las deficiencias de OTC y CPS, que cursan con

citrulina baja y se diferencian entre sí por la eliminación urinaria de ácido orótico en la deficiencia de OTC (que se debe confirmar con una prueba de sobrecarga con alopurinol). Las deficiencias de enzimas citoplasmáticas se caracterizan por un aumento de citrulina, estando ésta mucho más elevada (>250 μmol/L) en las deficiencias de AS (citrulinemia) que en las de AL (aciduria arginosuccínica) (100-250 μmol/L); la deficiencia de A (argininemia) cursa con citrulina y arginina muy elevada e hiperamonemia discreta. El diagnóstico definitivo se realiza con el estudio genético.

Las estrategias en el abordaje terapéutico de estos pacientes van a ser:

1. Restringir la ingesta de proteínas con el objetivo de disminuir las necesidades de excretar nitrógeno: la tolerancia proteica depende del grado de déficit enzimático y de la edad del niño. Como siempre deberemos buscar el techo de tolerancia proteica de cada paciente (aquel que permita un adecuado crecimiento sin desestabilización metabólica). Tras el nacimiento, el objetivo es estabilizar al niño en una ingesta de proteínas de 1,5 g/kg/día[3] empezando por cantidades de 0,5-0,7 g/kg/día que se van aumentando gradualmente para evitar que recurra la hiperamoniemia (incrementos graduales no mayores de 10% cada vez). Los requerimientos proteicos de los recién nacidos cambian durante los primeros meses, con un período de «luna de miel» en que toleran una alta ingesta de proteínas. A partir de los 6 meses, los requerimientos por peso corporal disminuyen. Para confirmar que la ingesta proteica es adecuada, aparte de los parámetros clínicos (crecimiento, fenómenos en piel y faneras, etc.), se utilizan parámetros bioquímicos que incluyen las determinaciones plasmáticas de amonio, aminoácidos esenciales, glutamina, hemoglobina, hematócrito, albúmina, prealbúmina, transferrina y proteínas totales. En la tabla 6.2 se exponen los objetivos bioquímicos para un adecuado control[7].

Aunque es necesario alcanzar un mínimo proteico recomendado, en las formas más severas de déficit enzimático la mayor restricción proteica puede no cubrir el mínimo proteico indispensable. Otros pacientes no ingieren sus necesidades proteicas pues tienen una aversión a las proteínas. En ambos grupos una

TABLA 6.2. Objetivos bioquímicos para un control óptimo de las ECU

- Amonio plasmático < 40 μmol/l (otros autores < 80 μmol/l)
- Glutamina plasmática < 1.000 μmol/l
- Concentraciones normales de AA esenciales (salvo en deficiencia de arginasa)
- Concentraciones de AA no esenciales en los límites bajos de la normalidad
- Excreción de orotato urinario normal (< 3 μmol/mmol creatinina)
- Concentración de proteínas plasmáticas normales (albúmina, prealbúmina, transferrina, proteínas totales)

Estos objetivos a veces no son alcanzables y el tratamiento debe ser siempre individualizado.
De todas estas investigaciones de laboratorio, el amonio plasmático y la cuantificación de aminoácidos son útiles. Los niveles de amonio están sujetos a numerosos factores (ingesta de proteínas, hora de la última comida, etc.), así como artefactos en la recogida de la muestra.
Por ello puede no ser un buen índice de control a largo plazo, y se utiliza la glutamina plasmática como una guía mejor. Unos niveles elevados de glutamina y amonio pueden reflejar que el amonio corporal está elevado por una elevada ingesta proteica, pero también hay que considerar la posibilidad de una ingesta insuficiente de proteínas y calorías.
La excreción urinaria de orotato es útil en el déficit de OTC.

determinada cantidad de proteínas (entre un 25-50%) puede ser reemplazada por una mezcla comercial de aminoácidos esenciales que se añaden a la fórmula, o en niños mayores se da como bebida o pasta. Se empieza con una cantidad de 0,2-0,5 g/kg/día, hasta un máximo de 0,7 g/kg/día dividido en 2-3 comidas. De esta manera, las necesidades de aminoácidos esenciales pueden ser alcanzadas con la ventaja de la menor densidad de nitrógeno que tienen éstos, y además, al limitar la ingesta de los aminoácidos no esenciales, el nitrógeno sobrante se utiliza para sintetizar éstos, y conseguimos nuestro objetivo de reducir el flujo de nitrógeno a través del ciclo de la urea. Cuando los pacientes están clínicamente estables, incluso aquellos con formas severas, existe cierta flexibilidad en dar proteínas adicionales sin provocar un aumento en los niveles de amonio y glutamina. Esto no es posible en aquellos con un mal control, pues su estatus metabólico se deterioraría rápidamente.

Aunque una importante restricción proteica pueda dar lugar a un déficit de aminoácidos esenciales, existe probablemente un mayor riesgo de deficiencia de micronutrientes, en especial de hierro y zinc. Por ello es necesario utilizar suplementos de vitaminas y minerales.

Hay que asegurar también un adecuado aporte calórico para evitar la movilización endógena de proteínas y conseguir un ahorro nitrogenado máximo. Esto lo conseguimos con alimentos de muy bajo contenido proteico. La limitada cantidad de proteínas que podemos aportar nunca debe ser considerada como fuente calórica, sino exclusivamente anabólica. Dar más energía de la necesaria no va a reducir aún más el catabolismo proteico, y lo único que conseguiremos es un sobrepeso.

2. Emplear fármacos que utilicen vías alternativas para la excreción de nitrógeno. Se trata de compuestos que se conjugan con los aminoácidos y se excretan rápidamente. El motivo de su uso es que el nitrógeno se elimina como compuesto diferente a la urea con lo que se disminuye los que entran en el ciclo de la urea. Se utiliza el benzoato sódico (250 mg/kg/día, c/6-8h) que se conjuga con la glicina formando hipurato que se excreta rápidamente. Por cada mol de benzoato se excreta un mol de nitrógeno. Los principales efectos secundarios son náuseas, vómitos e irritabilidad.

El fenilbutirato se oxida en el hígado a fenilacetato, y éste se conjuga con la glutamina formando fenilacetilglutamina; por cada mol de fenilbutirato se excretan dos moles de nitrógeno. La dosis es de 200-600 mg/kg/día, dependiendo de si se utiliza en combinación con el benzoato o solo. La excreción de hipurato y fenilacetilglutamina aumenta la pérdida urinaria de potasio pudiendo originar una hipopotasemia y alcalosis metabólica. Una sobredosificación de estos compuestos puede dar lugar a síntomas que imitan una crisis hiperamoniémica incluyendo agitación, confusión e hiperventilación[8].

3. Reemplazar los nutrientes deficitarios: la arginina es un aminoácido no esencial porque se sintetiza en ciclo de la urea. En todos los pacientes con trastornos del ciclo de la urea, excepto el déficit de arginasa, se convierte en semi o esencial por el blo-

queo metabólico, por lo que es necesario suplementarlo. Las dosis empleadas oscilan entre 100-170 mg/kg/día, aunque en los pacientes con citrulinemia y aciduria arginosuccínica tienen unos requerimientos mayores (400-700 mg/kg/día) debido a la pérdida importante de ornitina por orina, que debe ser restablecida. Los niveles plasmáticos de arginina deben mantenerse entre 50-200 μmol/l. Los preparados comerciales habituales son en forma de clorhidrato (orales e i.v.) y hay que vigilar la tendencia a la acidosis hiperclorémica. Puede aumentar los niveles de citrulina y ácido arginosuccínico, que al eliminarse por orina arrastran el nitrógeno con ellos.

En ocasiones, y en variantes muy graves de deficiencia de carbamilfosfato sintetasa y ornitina carbamil transferasa, puede sustituirse la arginina por citrulina a dosis de 170 mg/kg/día con lo cual conseguimos además la eliminación suplementaria de un nitrógeno procedente del aspartato.

Otros suplementos: citrato: reduce la elevación postprandial de amonio y podría tener un papel importante en el control de la aciduria arginosuccínica al corregir el déficit de aspartato, pero su efecto a largo plazo se desconoce; carnitina: durante las crisis de descompensación hiperamoniémicas se produce una depleción de carnitina por consumo, por lo que algunos autores recomiendan su empleo durante éstas (100 mg/kg/día).

En la tabla 6.3 se resume el tratamiento de las ECU.

TRATAMIENTO DE URGENCIA DEL COMA HIPERAMONIÉMICO INICIAL Y DE LAS DESCOMPENSACIONES AGUDAS

El coma hiperamoniémico es una emergencia médica en la que debe instaurarse un tratamiento inmediato y agresivo en un intento de prevenir o minimizar el daño cerebral irreversible[9-12]. Unos niveles plasmáticos de amonio de 100-200 μmol/l ya se asocian con síntomas clínicos de letargia, confusión y vómitos, y niveles mayores desembocan en coma. En los déficit de OTC (la más frecuente de las ECU), de los pacientes que sobreviven, más de la mitad presentan un daño neurológico severo, siendo los niveles

TABLA 6.3. Tratamiento crónico de las ECU

Enfermedad	Proteínas (g/kg/día)	Aminoácidos esenciales (g/kg/día)	Fenilbutirato sódico (g/kg/día)	Arginina (g/kg/día) (g/m²/d)	Citrulina (g/kg/día) (g/m²/d)
Deficiencia de OTC o CPS	0,7	0,7	0,4-0,6 en <20 kg 9,9-13 g/m²/d >20 kg	–	0,17 (3,8)
Deficiencia de AS	1,5-2	–	0,4-0,6 en <20 kg 9,9-13 g/m²/d >20 kg	0,4-07 (8,8-15,4)	–
Deficiencia de AL	1,5-2	–	Puede no ser necesaria	0,4-07 (8,8-15,4)	–
Deficiencia de arginasa	0,7	0,7	0,4-0,6 en <20 kg 9,9-13 g/m²/d >20 kg	–	–
Deficiencia de NAGS*	1,5-2	–	0,4-0,6 en <20 kg 9,9-13 g/m²/d >20 kg	0,17 (3,8)	0,17 (3,8)

**También se puede dar N-carbamilglutamato a dosis de 0,32-0,65 g/kg/día.*

de amonio plasmático al diagnóstico el único factor predictor del pronóstico neurológico[11, 12].

Las pasos a seguir son[13-15]:

- Establecer vía aérea: ventilación asistida (hiperventilación). Estos pacientes presentan inicialmente una alcalosis respiratoria.
- Perfusión intravenosa: conseguir una buena hidratación del paciente (cuidado con el edema cerebral) y aportar calorías no proteicas con soluciones glucosadas (8-10 mg/kg/min) y emulsiones lipídicas para alcanzar aportes calóricos > 80 kcal/kg/día, y minimizar así la proteólisis endógena.
- Supresión total del aporte proteico durante 24-48 horas. Si el paciente es capaz de tolerar tomas orales se iniciará alimentación enteral por sonda con soluciones de carbohidratos y lípidos.
- Eliminación del amonio acumulado: el método más rápido es la diálisis, y dentro de ésta los sistemas más rápidos son la oxigenación con membrana extracorpórea conectada a una máquina de hemodiálisis (ECMO/HD) y la hemofiltración[13]. La exanguinotransfusión no es efectiva. La diálisis debe suspenderse cuando los niveles de amonio caigan por debajo de 200 μmol/l.
- En 2ª línea de tratamiento están los fármacos que utilizan las vías alternativas de eliminación del amonio. En la tabla 6.4 se detallan las dosis de ataque y mantenimiento en la fase previa al diagnóstico definitivo, y según el defecto enzimático del que se trate[13]. La dosis de arginina se ha aumentado respecto a protocolos previos, debido a que su infusión rápida parece que tienen un impacto significativo en la deficiencia de AS y AL, y es relativamente segura en los pacientes con déficit de OTC, CPS y NAGS. Se diluyen en soluciones glucosadas, ya que 1 g de benzoato sódico contiene 160 mg de sodio y 1 g de fenilacetato 147 mg de sodio, por lo que no es necesario sodio adicional. Sí de potasio, por la depleción secundaria que se produce con el empleo de estos fármacos. Las dosis de mantenimiento i.v. se mantendrán hasta que se pasen a la vía oral, una vez el paciente se haya estabilizado (niveles

TABLA 6.4. Dosis recomendada de fármacos en la hiperamoniemia severa

Edad del paciente	Componentes de la solución de infusión			Dosis		
	BS/FS Perfusión, 10%	Arginina HCL Perfusión, 10%	Dextrosa Perfusión, 10%	Benzoato sódico	Fenilacetato sódico	Arginina HCL
RECIÉN NACIDOS/LACTANTES/NIÑOS PEQUEÑOS						
	Tratamiento prospectivo pendiente del diagnóstico definitivo del tipo de ECU					
Dosis de ataque	2,5 ml/kg	6 ml/kg	~25 ml/kg	250 mg/kg	250 mg/kg	600 mg/kg
Dosis de mto.	2,5 ml/kg	6 ml/kg	~25 ml/kg	250 mg/kg	250 mg/kg	600 mg/kg
		Deficiencia de OTC o CPS				
Dosis de ataque	2,5 ml/kg	2 ml/kg	~25 ml/kg	250 mg/kg	250 mg/kg	200 mg/kg
Dosis de mto.	2,5 ml/kg	2 ml/kg	~25 ml/kg	250 mg/kg	250 mg/kg	200 mg/kg
		Deficiencia de As o AL				
Dosis de ataque	2,5 ml/kg	6 ml/kg	~25 ml/kg	250 mg/kg	250 mg/kg	600 mg/kg
Dosis de mto.	2,5 ml/kg	6 ml/kg	~25 ml/kg	250 mg/kg	250 mg/kg	600 mg/kg
NIÑOS MAYORES Y ADULTOS						
		Deficiencia de OTC o CPS				
Dosis de ataque	55 ml/m^2	2 ml/kg	~25 ml/kg	5,5 g/m^2	5,5 g/m^2	200 mg/kg
Dosis de mto.	55 ml/m^2	2 ml/kg	~25 ml/kg	5,5 g/m^2	5,5 g/m^2	200 mg/kg
		Deficiencia de As o AL				
Dosis de ataque	55 ml/m^2	6 ml/kg	~25 ml/kg	5,5 g/m^2	5,5 g/m^2	600 mg/kg
Dosis de mto.	55 ml/m^2	6 ml/kg	~25 ml/kg	5,5 g/m^2	5,5 g/m^2	600 mg/kg

BS: benzoato sódico; FS: fenilacetato sódico

de amonio 100-200 μmol/l) y ha reiniciado alimentación. Estos fármacos se pueden emplear como 1ª línea si los niveles de amonio no son muy elevados o no se dispone de métodos dialíticos inmediatos. Se pueden utilizar combinados con la diálisis, pues los efectos se potencian.

En ocasiones se utiliza la citrulina vía enteral (150-200 mg/kg/día) para los RN con deficiencias de OTC y CPS, que al combinarse con el aspartato aumenta el aclaramiento de nitrógeno. Hay que tener cuidado de no darla en los defectos de AS y AL que ya tienen cantidades excesivas de ésta.

No se debe emplear el ácido valproico para el tratamiento de la convulsiones puesto que disminuye la actividad del ciclo de la urea, agravando la hiperamoniemia.

- Reintroducción de las proteínas: una vez se han estabilizado las concentraciones de amonio plasmático (<100 μmol/l), empezando por dosis de 0,25-0,5 g/kg/día.

TRATAMIENTO DE LA HIPERAMONIEMIA INTERCURRENTE

Cualquier situación de estrés como un proceso infeccioso, ayuno prolongado, cirugía, etc., puede precipitar una crisis de hiperamoniemia. Es importante que los padres estén informados e instruidos sobre lo que deben hacer en estos casos de riesgo o ante la sospecha de descompensación. Será necesario disminuir el aporte proteico a la mitad (a veces suspenderlo) y se iniciará un régimen de emergencia (con polímeros de glucosa y/o soluciones azucaradas), y se mantendrá el tratamiento farmacológico. Si el paciente no tolera líquidos orales o empeora el estado general se recomienda el ingreso hospitalario.

OTROS TRATAMIENTOS

- Trasplante hepático: debe ser considerado en cualquier paciente que no pueda seguir las restricciones dietéticas necesarias o que tenga episodios recurrentes de hiperamoniemia pese a seguir un adecuado tratamiento médico. En el sub-

grupo de pacientes con formas severas de deficiencia de OTC y CPS, está indicado una evaluación temprana para iniciar un programa de trasplante, ya que la historia natural de estas enfermedades se caracteriza por un difícil control. En cambio, a medida que el niño crece, los afectados de citrulinemia y deficiencia de arginosuccinato liasa tienen una mayor tolerancia a las proteínas y disminuye la frecuencia de crisis de hiperamoniemia. Tras el trasplante hepático, los niveles de amonio se controlan con rapidez, y ya no es necesario la restricción proteica o el uso de medicaciones. Como no se corrigen los defectos enzimáticos del ciclo de la urea en el resto del cuerpo (intestino, riñón), persiste la deficiencia de la biosíntesis de arginina, por lo que puede ser necesaria la suplementación[14].

- Terapia génica: actualmente en estudio con vectores adenovirales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brusilow S, Maestri N. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. Advances in Pediatrics 1996; 43: 127-170.
2. Summar M, Tuchman. Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. J Pediatr 2001; 138 (Suppl): 6-10.
3. Leonard JV. The nutritional management of urea cycle disorders. J Pediatr 2001; 138 (Suppl): 40-45.
4. Pintos G, Briones MP, Marchante C et al. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. An Esp Pediatr 1997; (Sup 89): 1- 8.
5. Sanjurjo P, Montejo M, García MA, Pintos G. Errores innatos del ciclo de la urea. Actualidad Nutricional 1993; 24: 16-21.
6. Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (V). Acta Pediatr Esp 2002; 60: 677-684.
7. Berry GT, Steiner RD. Long-term management of patients with urea cycle disorders. J Pediatr 2001; 138 (Suppl): 56-61.
8. Batshaw M, MacArthur R, Tuchman M. Alternative pathway therapy

for urea cycle disorders: twenty years later. J Pediatr 2001; 138 (Suppl): 46-55.

9. Ogier de Baulny H. Management and emergency treatments of neonatos with a suspicion of inborn of metabolism. Semin Neonatol 2002; 7: 17-26.

10. Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited disorders in neonates: an overview. Semin Neonatol 2002; 7: 3-15.

11. Maestri N, Clissold D, Brusilow S. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: a retrospective analysis. J Pediatr 1999; 134: 268-272.

12. Nicolaides P, Liebsch D, Dale N et al. Neurologic outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. Arch Dis Child 2002; 86: 54-56.

13. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. J Pediatr 2001; 138 (Sup): 30-39.

14. Lee B, Goss J. Long-term correction of urea cycle disorders. J Pediatr 2001; 138 (Suppl): 62-71.

15. Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases. J Inher Metabol Dis 2002; 25: 531-546.

7 Conclusión

«Los EIM son individualmente poco frecuentes pero colectivamente numerosos». Esta aseveración es posiblemente el gran reto de los EIM. Sin ningún género de duda se trata de un grupo de enfermedades que estamos empezando a «entender», y que van diagnosticándose cada vez con mayor frecuencia. Probablemente en los próximos años se irá comprobando cómo diversos cuadros clínicos que hasta el momento estaban sin etiquetar se van explicando en sus aspectos etiológicos y clínicos, cuando se descubren sus fundamentos metabólicos.

A la espera de la terapia génica que vendrá en el futuro, el tratamiento de estas enfermedades en muchos casos se va a basar en la dieta. La formación de equipos interdisciplinares de pediatras y dietistas especializados en metabolismo y en ocasiones en colaboración con otros profesionales, constituye en el momento actual la mejor alternativa para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

APÉNDICE 1.
TABLAS RESUMEN DE LOS TRATAMIENTOS NUTRICIONALES Y PRODUCTOS A EMPLEAR EN LOS EIM DE LOS CARBOHIDRATOS, DE LAS GRASAS Y ALGUNAS AMINOACIDOPATÍAS

EIM DE LOS CARBOHIDRATOS

Enfermedad	Tratamiento nutricional	Productos
Galactosemia	Supresión galactosa (lactosa) Suplemento: Calcio	Fórmulas y leches de soja
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Restricción de fructosa (1-2 g/día lactante) Suplemento: Vitamina C, ácido fólico	Alimentos exentos de fructosa, sacarosa y sorbitol
Glucogenosis tipo I	↑ Carbohidrato de absorción lenta (50-60%) ↓ Grasa (20-30%) y colesterol Proteína (5-10%) Limitar ingesta de lactosa, fructosa y sacarosa Suplemento vitamínico-mineral	Almidón de maíz (Maizena®) Polímeros de glucosa: Fantomalt, Maxijul y Polycose
Glucogenosis tipo III	O similar a tipo I o rica en proteínas (20-25% proteínas, 45-50% carbohidratos, 20-30% grasas)	
Glucogenosis musculares	25% proteínas y 35-40% de grasas y carbohidratos	

EIM DE LAS GRASAS

Enfermedad	Tratamiento nutricional	Productos
Deficit de Acyl-CoA de cadena larga y muy larga	↑ Carbohidratos de absorción lenta ↓ Grasa Evitar ayuno Suplemento: MCT, carnitina y DHA (sólo si los niveles están bajos)	Monogen Mezcla libre de grasa Maizena® Polímeros de glucosa
Deficit de Acyl-CoA de cadena media	↓ Grasa, NO MCT Evitar ayuno Suplemento: carnitina	
Síndrome de Smitz-Lemli-Opitz	Dieta rica en grasas saturadas Colesterol 1.200 mg/día	Cholesterol module

EIM DE LOS AMINOÁCIDOS

Enfermedad	Tratamiento nutricional	Productos
Fenilcetonuria	↓ Fenilalanina	XP Analog, XP Analog LCP XP Maxamaid XP Maxamum Anamix Gama PHLEXY-10 Easiphen GAMA P-AM Phenyl-free 1, Phenyl-free 2 HP PKU 1, PKU 1 mix con Milupan, PKU 2, PKU 3
Tirosinemia	↓ Tirosina y fenilalanina NTBC	XPHEN TYR Analog XPHEN TYR Maxamaid XPHEN TYR Maxamum XPHEN TYR Tyrosidon XPTM Analog XPTM Maxamaid XPTM Tyrosidon TYR 1, TYR 1 mix con Milupan, TYR 2 TYROS 1 y 2
Homocistinuria	↓ Metionina (y homocisteína) ↑ Cistina Suplementos. Vitamina B_6, ácido fólico, betaína	XMET Analog XMET Maxamaid XMET Maxamum XMET Homidon HOM 1, HOM 1 mix con Milupan, HOM 2

EIM DE LOS AMINOÁCIDOS Y ECU

Enfermedad	Tratamiento nutricional	Productos
Jarabe de arce	↓ Valina, leucina, isoleucina Suplemento: tiamina	MSUD Analog MSUD Maxamaid MSUD Maxamum MSUD AID III MSUD 1 mix con Milupan MSUD 1 y MSUD 2 BCAD 1 y 2 PFD 1 y 2 Energivit
Aciduria glutárica I	Restricción de proteínas ↓ Lisina y triptófano Suplemento: carnitina, riboflavina (si paciente sensible)	XLYS, low TRY Analog XLYS, low TRY Maxamaid XLYS, low TRY Maxamum XLYS, TRY Glutaridon GA 1 y GA 2
Acidemia glutárica II	↓ Grasa ↓ Proteína Suplemento: carnitina, riboflavina	
Acidemia isovalérica	Restricción de proteínas ↓ Leucina Suplemento: L-glicina, carnitina	XLEU Analog X LEU Maxamaid X LEU Maxamum LEU 1 y LEU 2 PFD 1 y 2 Energivit

EIM DE LOS AMINOÁCIDOS Y ECU (Continuación)

Enfermedad	Tratamiento nutricional	Productos
Acidemia metilmalónica	↓ Metionina, valina, treonina e isoleucina Suplemento: hidroxi-B_{12}, carnitina	XMTVI Analog XMTVI Maxamaid XMTVI Maxamum XMTVI Asadon OS 1 Y OS 2 PFD 1 y 2 Energivit
Acidemia propiónica	↓ Metionina, valina, treonina e isoleucina Suplemento: biotina, carnitina	XMTVI Analog XMTVI Maxamaid XMTVI Maxamum XMTVI Asadon OS 1 Y OS 2 PFD 1 y 2 Energivit
Trastornos del ciclo de la urea	↓ Proteica Suplementación con AA esenciales Suplementos: arginina,citrulina Benzoato sódico, fenilacetato Fenilbutirato	Dialamine Esential Amino Acid Mix UCD 1 Y UCD2 Energivit

APÉNDICE 2.

REGIMEN DIETÉTICO DE EMERGENCIA

Durante los períodos de ayuno prolongado, como por ejemplo en las enfermedades intercurrentes, traumatismos, pre y postquirúrgicos etc., el organismo entra en una situación de estrés metabólico cuya adaptación provoca un aumento del catabolismo proteico y la movilización de substratos energéticos alternativos como ácidos grasos y cuerpos cetónicos. En pacientes afectos de errores congénitos del metabolismo intermediario, estos períodos de descompensación metabólica dan lugar a la acumulación de sustancias potencialmente tóxicas, que pueden poner en peligro la vida del sujeto. Por ello es imprescindible disponer de un plan dietético de emergencia que reemplaza total o parcialmente la dieta usual del niño durante un corto período de tiempo (24-48 horas), con el fin de reducir el catabolismo proteico y la lipólisis. El régimen de emergencia estándar es, en esencia, el mismo para todas las enfermedades y, según el tipo de desorden, se combina con una terapia específica[32]. Se utiliza una solución de polímeros de glucosa como la fuente principal de energía porque es sencillo, agradable de tomar y bien tolerada. Las grasas disminuyen el vaciamiento gástrico y pueden inducir el vómito, y además están contraindicadas en algunas enfermedades como las alteraciones de la oxidación de ácidos grasos. Las tomas se iniciarán por vía oral, en el domicilio del paciente, ante los primeros signos de enfermedad. Las concentraciones y los volúmenes de solución a administrar se expresan en la tabla a continuación. Si existe peligro de deshidratación es aconsejable dar una solución de rehidratación oral suplementada con polímeros de glucosa, pues no contienen por sí solas suficiente cantidad de glucosa. La solución se da a sorbos pequeños y frecuentes, incluso de 10 ml cada 10 minutos si el paciente ha empezado con vómitos ocasionales. Durante la noche no se debe prolongar el ayuno más de 4 horas. Es importante enseñar a los padres el uso de una sonda nasogástrica cuando el niño no quiere beber. Si el niño continúa vomitando y no mejora, es necesario el ingreso hospitalario para iniciar una perfusión i.v. con glucosa al 10%.

RÉGIMEN DE EMERGENCIA - CANTIDAD Y CONCENTRACIÓN DE POLÍMEROS DE GLUCOSA REQUERIDA SEGÚN LA EDAD

Edad	Concentración de polímeros de glucosa*	Cacitos de producto* por toma	Volumen diario	Frecuencia de alimentación
0-3 meses	10%	1,5 (60 ml)	150-200 ml /kg	Durante el
3-6 meses	10%	1 3/4 (75 ml)	150-200 ml/kg	día: c/2 horas
6-12 meses	10%	2 (90 ml)	120-150 ml/kg	
12-18 meses	15%	3 (90 ml)	100 ml/kg	
18-24 meses	15%	4 (120 ml)	100 ml/kg	
2-4 años	20%	5 (140 ml)	1200-1400 mls	Durante la
4-6 años	20%	6 (140 ml)	1400-1500 mls	noche: c/3 horas
6-8 años	20%	7 (170 ml)	1500-1700 mls	
8-10 años	20%	8 (200 ml)	1700-2000 mls	
> 10 años	25%	10 (200 ml)	2000 mls	

**Preparados comerciales de polímeros de glucosa en polvo: Maxijul® (SHS), Fantomalt® (Nutricia), Polycose® (Abbott). Usar un cacito de 5 g*

Una vez que el niño ha empezado a recuperarse se debe introducir su dieta normal de manera gradual. Mientras se reintroduce la dieta se debe continuar dando líquidos ricos en carbohidratos hasta que alcance una alimentación normal. En los pacientes con una dieta baja en proteínas, éstas se iniciarán a 1/4 de la ingesta habitual y se irán aumentando a 1/2, 3/4, hasta alcanzar la ingesta total diaria.

Soluciones de rehidratación oral (Suerooral Casen®, Suerooral hiposódico®, Miltina electrolit®, Isotonar®, etc.)

- Solución al 10% de carbohidratos - 10 g (2 cacitos) de polímeros de glucosa en 200 ml de solución de rehidratación oral.
- Solución al 15% de carbohidratos - 20 g (4 cacitos) de polímeros de glucosa en 200 ml de solución de rehidratación oral.
- Solución al 20% de carbohidratos - 30 g (6 cacitos) de polímeros de glucosa en 200 ml de solución de rehidratación oral.
- Solución al 25% de carbohidratos - 40 g (8 cacitos) de polímeros de glucosa en 200 ml de solución de rehidratación oral.

Recomendaciones para el tratamiento hospitalario

Si está hipoglucémico y sintomático dar un bolo de glucosa i.v. en cantidad de 200 mg/kg (2 ml/kg de glucosa al 10%) seguido de una perfusión continua de 5-10 mg/kg/min (3-6 ml/kg/h) de glucosa al 10%. Ajustar el ritmo de infusión para mantener unos niveles de glucosa de 4-8 mmol/l (70-40 mg/dl). Continuar la perfusión hasta que los niveles de glucemia se mantengan estables y tolere tomas orales.

Si cuando acude al hospital está asintomático y/o normoglucémico pero no tolera tomas orales, hay que poner una perfusión i.v de glucosa como se refiere anteriormente pero sin el bolo inicial.

APÉNDICE 3.
ESQUEMA DE TODAS LAS ENFERMEDADES DESCRITAS

EIM de los carbohidratos	Grupo	Incidencia (Casos/RN)	Edad debut	Clínica	Tratamiento	Pronóstico y complicaciones
Glucogenosis (Diversos déficits enzimáticos)	Tipo III	1/200.000	Lactancia Infancia precoz	Hipoglucemia, Hepatomegalia Abdomen prominente Baja estatura Cara de muñeca Alteraciones musculares (hipotonía) Afectación cardiaca, renal	Evitar hipoglucemia Biotina Transplante hepático	Tumores hepáticos Osteoporosis Fallo renal
EIM de la galactosa (↓ de Galactosa uridiltransferasa)	Tipo II	1/50.000	Neonatal Primera infancia	Progresiva Síndrome tóxico general (Vómitos, letargia, rechazo tomas, fallo de medro) Cataratas Fallo hepático Tubulopatía proximal	Evitar la galactosa y la lactosa en la dieta Calcio	Retraso mental Ataxia Disfunción gonadal Retraso puberal en niñas
Fructosemia (↓ aldolasa B)	Tipo II	1/20.000	Lactancia (Con el inicio de la ingesta de fructosa)	Síntomas agudos (vómitos, letargia, deshidratación, coma, fallo hepático agudo) Síntomas crónicos (vómitos aislados, dificultas para alimentación, hepatomegalia, fallo de medro)	Eliminar de la dieta, fructosa, sacarosa y sorbitol Vitamina C	Buen pronóstico con dieta estricta

EIM de las grasas	Grupo fisiopatológico	Incidencia (Casos/RN)	Edad debut	Clínica	Tratamiento	Pronóstico y complicaciones
Alteraciones de la betaoxidación (↓ Acyl CoA de ácidos grasos de cadena larga y muy larga)	Tipo III	1/50.000	Lactancia Tardía	Hipoglucemia Síndrome de Reye-like Afectación muscular Afectación cardiaca	Dieta: prevenir periodos de ayuno MCT DHA si niveles bajos Transplante hepático Carnitina	Regular con recaídas frecuentes con en procesos intercurrentes (virasis, etc.) 25% con daño residual neurológico
Alteraciones de la betaoxidación (↓ Acyl CoA de ácidos grasos de cadena media)	Tipo III	1/10.000	Lactante > 2 años Formas tardías	Coma hipoglucémico Hepatopatía (Reye-like) SMSL Enfermedad neurológica Posibilidad de formas tardías y monosintomáticas	Dieta similar a los de cadena larga No dar MCT	Similar a cadena larga
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (↓ 7-dihidrocolesterol reductasa)	Tipo I	1/60.000	Neonatal	Síndrome polimalformativo: Retraso mental grave Microcefalia Paladar ojival, fisura palatina Fallo de medro Cardiopatía Ptosis palpebral Cataratas Anomalías genitales Sindactilia 2-3 dedo de pie	Dieta rica engrasa saturadas Colesterol 1.200 mgr/día Acido ursodesoxicólico	Ligeras mejorías y no progresión del cuadro con el tratamiento con colesterol en el desarrollo psicomotor

EIM de los aminoácidos y proteínas (1)	Grupo	Incidencia (Casos/RN)	Edad debut	Clínica	Tratamiento	Pronóstico y complicaciones
Hiperfenilalaninemias (Fenilcetinuria) (↓ fenilalanina hidroxilasa)	Tipo II	1/21.740 (Cataluña)	Screeening neonatal Clínica espontánea: 6-8 meses	Retraso mental grave Microcefalia Epilepsia Eczema Hiperactividad Rasgos psicóticos	Dieta baja en fenilalanina Suplemento de tirosina y carnitina	Fetopatía en madres embarazadas con fenilcetonuria
Tirosinemia (↓ fumaril acetocetatohidroxilasa)	Tipo II	1/100.000	Aguda: lactancia Crónica: > 6 meses	Aguda Fallo de medro, letargia, hepatomegalia, ictericia, ascitis, hemorragias, nefromegalia, raquitismo Crónica Disfunción renal, cirrosis, carcinoma hepatocelular	Dieta baja en tirosina y fenilalanina NTBC: (2-nitro-4-trifluorometil-benzoil-1-3-ciclohexanediona) Transplante hepático	El tratamiento con NTBC ha mejorado mucho el pronóstico Complicaciones: carcinoma hepático y fallo renal
Homocistenuria (↓ cistationina- beta-sintetasa)	Tipo II	1/335.000	>2 años	Progresiva Ectopia lentis Retraso mental, convulsiones Osteoporosis, escoliosis Aracnodactilia Oclusiones vasculares	Dieta baja en metionina Vitamina B6 Acido fólico Betaína	Trombo embolismo Osteoporosis

EIM de los aminoácidos y proteínas (2)	Grupo	Incidencia (Casos/RN)	Edad debut	Clínica	Tratamiento	Pronóstico y complicaciones
Jarabe de arce (↓ Complejo deshidrogenasa de α Cetoácidos ramificados)	Tipo II	1/257.000	Tres tipos: Neonatal Lactante Tardía	Neonatal: síndrome tóxico, hipotonía, coma, cetoacidosis) Intermedia: desmedro, retraso psicomotor, ataxia, convulsiones Adulto: no clínica habitual. Crisis de ataxia, convulsiones y cetoacidosis con infecciones intercurrentes)	Forma aguda: diálisis peritoneal, o hemodiálisis, nutrición parenteral Dieta baja en leucina Tiamina Transplante hepático	Buen pronóstico si el tratamiento es precoz y la dieta estricta
Aciduria glutárica tipo I (↓ glutaril-Co A deshidrogenasa)	Tipo II	1/30.000	Infancia	Crisis encefalopática: síndrome de Reye-like, hipoglucemia, acidosis metabólica) Crisis metabólica aguda progresiva subclínica: deterioro neurológico que progresa a paralisis)	Dieta baja en proteínas y baja en lisina y triptófano Rivoflavina Baclofen? Acido valproico? Vigabarina?	Buen pronóstico con diagnóstico precoz + tratamiento Mal pronóstico con diagnóstico tardío
Acidura isovalérica (↓ Isovaleril- CoA-deshidrogenasa)	Tipo II		Neonatal Infantil tardía	Neonatal: síndrome tóxico general. Infantil tardía: retraso de desarrollo y mental, acidosis, pancitopenia	Dieta baja en proteínas y leucina Suplementos de l-glicina y carnitina	Buen pronóstico con diagnóstico precoz + tratamiento Mal pronóstico con diagnóstico tardío

EIM de los aminoácidos y proteínas (3)	Grupo	Incidencia (Casos/RN)	Edad debut	Clínica	Tratamiento	Pronóstico y complicaciones
Acidemia metilmalónica (↓ Metilmalonil-CoA- mutasa) Y Propiónica (↓ Propionil-CoA carboxilasa)	Tipo II	1/50.000 (Metilmalónica)	Neonatal Lactante Tardía	Acidosis metabólica Hiperamoniemia Neutropenia Fallo de crecimiento Anorexia, vómitos Tendencia a la deshidratación Adulto (Corea y demencia) Disfunción renal Miocardiopatía	Forma aguda: diálisis peritoneal, o hemodiálisis, nutrición parenteral Quelantes de amonio Carnitina, B12, o Biotina Dieta baja en metionina, valina, treonina e isoleucina Metronidazol Disminución de fibra soluble Aporte calórico suficiente	Buen pronóstico si el tratamiento es precoz y la dieta estricta Anorexia Retraso mental Osteoporosis Fallo renal
Enfermedades del ciclo de la urea (Varias alteraciones enzimáticas)	Tipo II	1/15.000 (↓ OTC)	Neonatal (24-72 horas de vida)	Clínica neurológica: succión débil, hipotonía, vómitos, somnolencia, coma, EEG alterado) Formas tardías Formas paucisintomáticas	Dieta hipoproteica: aminoácidos esenciales, arginina, citrulina Fase aguda: quelantes de amonio (benzoato, fenilbutirato, fenilacetato), apoyo UCI, hemodiálisis, hemodiafiltarción o dialisis peritoneal Transplante hepático	Buen pronóstico con diagnóstico precoz + tratamiento Mal pronóstico con diagnóstico tardío

9 Indice alfabético

Acidemia metilmalónica, 19, 25, 94, 100, 137, 144
Acidemia propiónica, 10, 12, 25, 94, 100, 103, 144
Ácidos grasos, 8, 14, 16, 21, 26, 55, 57, 68, 138
Ácidos grasos de cadena media (MCT), 56, 59, 134, 145
Acidemias orgánicas, 93
    dieta en las acidemias orgánicas, 98
    dieta en la fase inicial aguda, 97
Acidemia glutárica tipo I, 107
    dieta en la acidemia glutárica, 109
Acidemia isovalérica, 10, 26, 100, 102
Alteraciones de la β-oxidación de los ácidos grasos, 55
    dieta en las alteraciones de la β-oxidación, 57
Aminoácidos, 65
    dieta limitada en aminoácidos, 65
    suplementos de aminoácidos, 66
    dieta carente de aminoácidos, 66
    catabolismo de aminoácidos, 64, 65, 68, 94
    control de aminoácidos, 66
Amonio, 8, 12, 14, 16, 95
    detoxificación de amonio, 21
    niveles de amonio, 21, 25
    quelantes de amonio, 103
Carnitina, 15, 16, 21, 25, 57, 159
Dietas de restricción proteica, 23, 29, 121
Enfermedades del ciclo de la urea, 118
    dieta en enfermedades del ciclo de la urea, 121
Enfermedad del jarabe de arce, 96
Errores innatos del metabolismo (EIM), 5
    concepto, 5
    epidemiología, 5
    genética en EIM, 5
    dieta en EIM, 9, 29
    clasificación general de, 10
    fisiopatología de, 11
    diagnóstico en, 13
    seguimiento nutricional de, 27
    tratamiento general de urgencia, 17
Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos y proteínas, 63
    dieta en los errores innatos del metabolismo de los aminoácidos y proteínas, 65

Errores innatos del metabolismo de los carbohidratos, 34
Errores innatos del metabolismo de las grasas, 55
Fantomalt®, 36, 59, 133, 139
Fenilalanina, 70
    niveles elevados de, 73
    productos sin, 78
    dieta baja en, 72, 85
Galactosemia, 39
    dieta en la galactosemia, 40, 43
Glucogenosis, 33
    dieta en la glucogenosis, 35
Glucosa,14, 18, 20, 23, 33
    Aportes de glucosa en glucogenosis, 37
    Aportes de glucosa en alteraciones de la β-oxidación, 58
    Aportes de glucosa en heperfenilalaninemias, 81
Grasas, 55
    restricción de grasas y vitaminas liposolubles, 29
Hiperamoniemias, 19, 21, 103, 111, 119, 127, 128, 144
Hiperfenilalaninemias, 10, 70, 72, 82
    dieta en las hiperfenilalaninemias, 75
Homocistinuria, 87
    dieta en la homocistinuria, 90
Incidencia de errores congénitos del metabolismo, 6
Intolerancia hereditaria a la fructosa, 44
    dieta en la intolerancia hereditaria a la fructosa, 46
Isoleucina (dieta baja en), 96, 100
Lisina (dieta baja en), 109
Maizena®, 37, 58, 79, 92, 133
Maxijul®, 36, 59, 133, 139
Metionina (dieta baja en), 137, 142, 144
    en homocistinuria, 87, 90
    en acidemia metilmalónica y propiónica, 104
Polycose®, 36, 59, 133, 139
Smith-Lemli-Opitz, síndrome, 60
    dieta en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, 60
Tirosina en fenilcetonuria, 70
Tirosina en tirosinemia, 83
Tirosinemia, 83
    dieta en la tirosinemia, 85
NTBC en la tirosinemia, 85
Trasplante hepático en errores congénitos del metabolismo, 141
Tratamiento de urgencia, 17
Treonina (dieta baja en), 103, 137
Triptófano, 109, 136
Valina (dieta baja en), 96, 103, 136, 144

MET63

SHS

SHS España, SL
P° de Gracia 56, 6° D
08007 Barcelona
Tel: 934 157 930
Fax: 934 157 288